



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07K 14/725 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

C07K 19/00 (2006.01)

C12N 15/12 (2006.01)

C12N 15/13 (2006.01)

C12N 15/63 (2006.01)

C12N 5/10 (2006.01)

A61K 35/17 (2015.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 35/17 (2021.05); A61K 39/001113 (2021.05); A61P 35/00 (2021.05); C07K 14/7051 (2021.05); C07K 16/2851 (2021.05); C07K 19/00 (2021.05); C12N 5/10 (2021.05); C12N 15/63 (2021.05); A61K 2039/5158 (2021.05); C07K 2317/565 (2021.05); C07K 2319/02 (2021.05); C07K 2319/03 (2021.05); C07K 2319/74 (2021.05)

(21)(22) Заявка: 2017134652, 08.04.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
08.04.2016

Дата регистрации:
11.08.2021

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

08.04.2015 US 62/144,639;

08.04.2015 US 62/144,615;

08.04.2015 US 62/144,497;

19.08.2015 US 62/207,255;

04.12.2015 US 62/263,423

(43) Дата публикации заявки: 09.04.2019 Бюл. № 10

(45) Опубликовано: 11.08.2021 Бюл. № 23

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 04.10.2017

(86) Заявка РСТ:

US 2016/026655 (08.04.2016)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2016/164731 (13.10.2016)

Адрес для переписки:

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

(72) Автор(ы):

БИТТЕР Ханс (US),

БОРДО Дженифер Мэри (US),

БРАННЕТТИ Барбара (CH),

БРОГДОН Дженифер (US),

ДАКАППАГАРИ Навин Кумар (US),

ДЖИЛЛ Саар (US),

ХАЙФИЛЛ Стивен (US),

ХУАН Лу (US),

ДЖУН Карл Х. (US),

КИМ Дзу Йоунг (US),

ЛЭЙ Мин (US),

ЛИ На (US),

ЛОЭВ Андреас (US),

ОРЛАНДО Елена (US),

РУЕЛЛА Марко (US),

ТРЭН Таи (US),

ЧЖАН Цзиминь (US),

ЧЖОУ Ли (US)

(73) Патентообладатель(и):

НОВАРТИС АГ (CH),

ДЗЕ ТРАСТИЗ ОФ ДЗЕ ЮНИВЕРСИТИ

ОФ ПЕНСИЛЬВАНИЯ (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете

о поиске: US 2014274909 A1, 18.09.2014. US

8,591,889 B2, 26.11.2013. WO 2014130635 A1,

28.08.2014. HASO W. et al., Anti-CD22-chimeric

antigen receptors targeting B-cell precursor acute

lymphoblastic leukemia, BLOOD, 2013, vol.121,

no.7, pp.1165-1174. RU 2342401 C2, 27.12.2008.

(54) CD20 ТЕРАПИЯ, CD22 ТЕРАПИЯ И КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ КЛЕТКАМИ,
ЭКСПРЕССИРУЮЩИМИ ХИМЕРНЫЙ АНТИГЕННЫЙ РЕЦЕПТОР (CAR) К CD19

(57) Реферат:

Изобретение относится к области
биотехнологии. Предложена изолированная

молекула химерного антигенного рецептора,
которая связывает CD22 (CD22 CAR). Также

предложены нуклеиновые кислоты и векторы, кодирующие CD22 CAR. Кроме того, изобретение относится к иммунным эффекторным клеткам, экспрессирующим CD22 CAR по изобретению, способам получения и применению таких клеток

для лечения млекопитающих, имеющих связанное с экспрессией CD22 заболевание, в том числе для лечения рака. 9 н. и 36 з.п. ф-лы, 155 ил., 43 табл., 25 пр.

RU 2 7 5 2 9 1 8 C 2

RU 2 7 5 2 9 1 8 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07K 14/725 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 19/00 (2006.01)
C12N 15/12 (2006.01)
C12N 15/13 (2006.01)
C12N 15/63 (2006.01)
C12N 5/10 (2006.01)
A61K 35/17 (2015.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 35/17 (2021.05); *A61K 39/001113* (2021.05); *A61P 35/00* (2021.05); *C07K 14/7051* (2021.05); *C07K 16/2851* (2021.05); *C07K 19/00* (2021.05); *C12N 5/10* (2021.05); *C12N 15/63* (2021.05); *A61K 2039/5158* (2021.05); *C07K 2317/565* (2021.05); *C07K 2319/02* (2021.05); *C07K 2319/03* (2021.05); *C07K 2319/74* (2021.05)

(21)(22) Application: 2017134652, 08.04.2016

(24) Effective date for property rights:
08.04.2016Registration date:
11.08.2021

Priority:

(30) Convention priority:
08.04.2015 US 62/144,639;
08.04.2015 US 62/144,615;
08.04.2015 US 62/144,497;
19.08.2015 US 62/207,255;
04.12.2015 US 62/263,423

(43) Application published: 09.04.2019 Bull. № 10

(45) Date of publication: 11.08.2021 Bull. № 23

(85) Commencement of national phase: 04.10.2017

(86) PCT application:
US 2016/026655 (08.04.2016)

(87) PCT publication:
WO 2016/164731 (13.10.2016)

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

(72) Inventor(s):

BITTER, Hans (US),
BORDEAUX, Jennifer, Mary (US),
BRANNETTI, Barbara (CH),
BROGDON, Jennifer (US),
DAKAPPAGARI, Naveen, Kumar (US),
GILL, Saar (US),
HIGHFILL, Steven (US),
HUANG, Lu (US),
JUNE, Carl, H. (US),
KIM, Ju, Young (US),
LEI, Ming (US),
LI, Na (US),
LOEW, Andreas (US),
ORLANDO, Elena (US),
RUELLA, Marco (US),
TRAN, Thai (US),
ZHAHG, Jimin (US),
ZHOU, Li (US)

(73) Proprietor(s):

NOVARTIS AG (CH),
THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF
PENNSYLVANIA (US)

(54) **CD20 THERAPY, CD22 THERAPY AND COMBINATION THERAPY WITH CELLS EXPRESSING CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR (CAR) K CD19**

(57) Abstract:

FIELD: biotechnology.

SUBSTANCE: isolated molecule of a chimeric antigen receptor that binds CD22 (CD22 CAR) is proposed. Nucleic acids and vectors encoding CD22 CAR are also proposed. In addition, the invention

relates to immune effector cells expressing CD22 CAR according to the invention, methods for producing and using such cells for the treatment of mammals with a disease associated with CD22 expression, including for the treatment of cancer.

EFFECT: obtaining immune effector cells for the treatment of mammals with a disease associated with

CD22 expression, including cancer.
45 cl, 155 dwg, 43 tbl, 25 ex

R U 2 7 5 2 9 1 8 C 2

R U 2 7 5 2 9 1 8 C 2

Настоящая заявка притязает на приоритет по заявкам США 62/144 615, поданной 8 апреля 2015 г., № 62/144,497, поданной 8 апреля 2015 г., № 62/144,639, поданной 8 апреля 2015 г., № 62/207,255, поданной 19 августа 2015 г., № 62/263,423, поданной 4 декабря 2015 г., содержание которых включено в настоящее описание во всей полноте

5 путем ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

В целом, настоящее изобретение относится к применению Т-клеток, разработанных для экспрессии химерного антигенного рецептора (CAR), необязательно в комбинации с ингибитором В-клеток, например, одним или более ингибиторами CD10, CD19, CD20,

10 CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a, для лечения заболевания, связанного с экспрессией белка кластера дифференцировки 19 (CD19).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

У многих пациентов В-клеточные злокачественные новообразования не поддаются излечению с помощью стандартных методов терапии. Кроме того, традиционные

15 варианты лечения часто имеют серьезные побочные эффекты. Были предприняты попытки лечения рака методами иммунотерапии, однако клиническая эффективность таких методов не была достигнута из-за ряда серьезных препятствий. Несмотря на то, что были идентифицированы сотни так называемых опухолевых антигенов, как правило, они являются аутологичными и, следовательно, слабо иммуногенными. Кроме того,

20 опухоли используют несколько механизмов, позволяющих им противодействовать инициации и распространению иммунной атаки.

Недавние разработки методов терапии модифицированными аутологичными Т-клетками (CART) с химерным антигенным рецептором (CAR), которые основаны на перенаправлении Т-клеток на подходящую молекулу клеточной поверхности на раковых

25 клетках, таких как В-клеточные злокачественные новообразования, демонстрируют многообещающие результаты по использованию мощности иммунной системы для лечения В-клеточных злокачественных новообразований и других видов рака (см., например, Sadelain et al., Cancer Discovery 3:388-398 (2013)). Результаты клинических исследований мышинных CART19 (т.е. "CTL019") оказались многообещающими в плане

30 достижения полной ремиссии у пациентов, страдающих CLL, а также у детей с ALL (см., например, Kalos et al., Sci Transl Med 3:95ra73 (2011), Porter et al., NEJM 365:725-733 (2011), Grupp et al., NEJM 368:1509-1518 (2013)). Помимо способности химерного антигенного рецептора на генетически модифицированных Т-клетках распознавать и уничтожать клетки-мишени, для успешной терапии терапевтические Т-клетки должны обладать

35 способностью к пролиферации и персистированию в течение определенного времени, для контроля рецидива лейкемии. Изменение качества Т-клеток, вызванное анергией, супрессией или истощением, будет сказываться на эффективности CAR-трансформированных Т-клеток, что в настоящее время не поддается полному контролю специалистов. Для того, чтобы быть эффективными, CAR-трансформированные Т-

40 клетки пациента должны персистировать и сохранять свою способность к пролиферации в ответ на распознаваемый антиген. Было показано, что Т-клетки у страдающих ALL пациентов способны к этому благодаря CART19, содержащему мышиный scFv (см., например, Grupp et al., NEJM 368:1509-1518 (2013)).

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

45 Раскрытие содержит описание, по меньшей мере частично, способа лечения расстройства, связанного с экспрессией белка кластера дифференцировки 19 (CD19) (например, номер доступа в OMIM № 107265, номер доступа в Swiss Prot. № P15391). В некоторых вариантах осуществления такое расстройство представляет собой рак,

например гематологический рак. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение молекулы химерного антигенного рецептора (CAR), который связывает CD19, в комбинации с ингибитором В-клеток, например, одним или более (например, одним, двумя, тремя или более) ингибиторами В-клеток. В некоторых вариантах осуществления ингибитор В-клеток выбирают из ингибитора CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1 или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления комбинация сохраняет или имеет улучшенную клиническую эффективность по сравнению с применением только одного терапевтического агента. В некоторых вариантах осуществления раскрытые в настоящем описании способы

10 включают использование созданных клеток, например Т-клеток, для экспрессии молекулы CAR, которая связывает CD19, в комбинации с ингибитором В-клеток (например, антителом (например, моно- или биспецифическим антителом) ко второй В-мишени, например CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1) или клеткой, экспрессирующей CAR, например, иммунной эффекторной клеткой,

15 экспрессирующей CAR, которая связывается со второй В-клеточной мишенью, или их комбинацией для лечения расстройства, связанного с экспрессией CD19. Кроме того, раскрытие содержит описание новых антигенсвязывающих доменов и молекул CAR, направленных на CD20 и CD22, и применения, например, в качестве монотерапии или комбинированной терапии.

20 Соответственно, в одном из аспектов изобретение относится к способу лечения субъекта (например, млекопитающего), имеющего заболевание, связанное с экспрессией CD19. Способ включает введение субъекту ингибитора CD19, например раскрытой в настоящем описании молекулы CAR, которая связывает CD19, в комбинации с ингибитором В-клеток. Например, способ включает введение субъекту эффективного

25 количества клеток одного или более видов, экспрессирующих молекулу CAR, которая связывает CD19, например раскрытую в настоящем описании молекулу CAR, которая связывает CD19 (например, дикого типа или мутантный CD19), в комбинации с ингибитором В-клеток. В некоторых вариантах осуществления ингибитор В-клеток выбирают из ингибитора CD10, например одного или более раскрытых в настоящем

30 описании ингибиторов CD10; ингибитора CD20, например одного или более раскрытых в настоящем описании ингибиторов CD20; ингибитора CD22, например одного или более раскрытых в настоящем описании ингибиторов CD22; ингибитора CD34, например одного или более раскрытых в настоящем описании ингибиторов CD34; ингибитора CD123, например одного или более раскрытых в настоящем описании ингибиторов

35 CD123; ингибитора FLT-3, например одного или более раскрытых в настоящем описании ингибиторов FLT-3; ингибитора ROR1, например одного или более раскрытых в настоящем описании ингибиторов ROR1; ингибитора CD79b, например одного или более раскрытых в настоящем описании ингибиторов CD79b; ингибитора CD179b, например одного или более раскрытых в настоящем описании ингибиторов CD179b;

40 ингибитора CD79a, например одного или более раскрытых в настоящем описании ингибиторов CD79a, или любой их комбинации. В некоторых аспектах способ лечения субъекта, страдающего В-клеточным лейкозом или В-клеточной лимфомой, включает введение субъекту эффективного количества одной или более клеток, экспрессирующих молекулу CAR, которая связывает CD19, в комбинации с одним или более ингибиторами

45 CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a.

В родственном аспекте настоящее изобретение относится к способу снижения пролиферации клеток, экспрессирующих CD19, например, путем предоставления субъекту, например нуждающемуся в этом пациенту, раскрытой в настоящем описании

комбинированной терапии, например, путем введения ингибитора CD19 в комбинации с ингибитором В-клеток, например, одним или более ингибиторами В-клеток, как раскрыто в настоящем описании. В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу селективного уничтожения CD19-экспрессирующих клеток, например, путем предоставления субъекту, например нуждающемуся в этом пациенту, раскрытой в настоящем описании комбинированной терапии, например, путем введения ингибитора CD19 в комбинации с ингибитором В-клеток, например одним или более ингибиторами В-клеток, как раскрыто в настоящем описании. В некоторых аспектах раскрытия предоставлен способ обеспечения у субъекта, например млекопитающего, противоопухолевого иммунитета, содержащий введение млекопитающему эффективного количества раскрытой в настоящем описании комбинации (например, одной или более клеток, экспрессирующих CAR).

В одном из аспектов раскрытия представлен способ профилактики CD19-отрицательного рецидива у млекопитающего, включающий введение млекопитающему одного или более ингибиторов В-клеток, где ингибитор В-клеток содержит ингибитор одного или более из: CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a.

В другом аспекте раскрытия представлен способ лечения субъекта, имеющего заболевание, связанное с экспрессией CD19, например DLBCL (например, первичную DLBCL). Способ включает введение субъекту эффективного количества одной или более клеток, экспрессирующих молекулу CAR, которая связывает CD19, например CD19 CAR, необязательно в комбинации с ингибитором PD1. Субъект необязательно имеет или идентифицирован как имеющий, по меньшей мере, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% 80% или 90% раковых клеток, например, клеток DLBCL, которые представляют собой CD3+/PD1+.

В одном из аспектов раскрытия представлен способ лечения субъекта, имеющего заболевание, связанное с экспрессией CD19, например DLBCL. Способ включает введение субъекту эффективного количества одной или более клеток, экспрессирующих молекулу CAR, которая связывает CD19, например CD19 CAR, в комбинации с ингибитором PD-L1. Субъект необязательно имеет или идентифицирован как имеющий менее 20%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1% клеток среди раковых клеток, например микроокружения опухоли, которые являются положительными как в отношении CD19, так и PD-L1.

В одном из аспектов раскрытия предоставлен один или более ингибиторов В-клеток, причем ингибитор В-клеток содержит ингибитор одного или более из: CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a, для использования в лечении субъекта, имеющего заболевание, связанное с экспрессией CD19, где указанный субъект получал, получает или собирается получить клетки, экспрессирующие молекулу CAR, которая связывает CD19, например CD19 CAR.

ВРЕМЯ И ДОЗЫ ВВЕДЕНИЯ КОМБИНАЦИИ

Раскрытый в настоящем описании один или более терапевтических агентов можно вводить субъекту по существу в одно и то же время или в любом порядке. Например, ингибитор CD19, например раскрытые в настоящем описании клетки, экспрессирующие CD19 CAR, один или более ингибиторов В-клеток и/или необязательно, по меньшей мере, один дополнительный терапевтический агент можно вводить одновременно, в одних и тех же или независимых композициях, или последовательно.

В случае последовательного введения сначала можно вводить раскрытые в настоящем описании клетки, экспрессирующие CAR, (например, клетки, экспрессирующие CD19

CAR, клетки, экспрессирующие CD20 CAR, или клетки, экспрессирующие CD22 CAR), а дополнительный агент можно вводить вторым, или в обратном порядке. В некоторых вариантах осуществления введение первого терапевтического агента (например, клеток, экспрессирующих CAR, таких как CD19 CART-клетки, CD20 CART-клетки или C22

5 CART-клетки) продолжается во время введения второго терапевтического агента, а в других вариантах осуществления введение первого терапевтического агента прекращается до, после или во время введения второго терапевтического агента. В случаях последовательного введения, в некоторых вариантах осуществления второй терапевтический агент начинают вводить через заданный промежуток времени или
10 после появления у субъекта одного или более признаков того, что рецидив произошел или вероятно произойдет. Индикатором может быть, например, наличие раковых клеток с нарушением в мишени первого терапевтического агента, например CD19, CD20 или CD22. Нарушение может представлять собой, например, мутацию, приводящую к сдвигу рамки считывания, и/или появление преждевременного стоп-кодона.

15 В других вариантах осуществления два или более терапевтических агента (например, клетки, экспрессирующие CD19 CAR, и ингибитор В-клеток) вводят одновременно. Не ограничиваясь теорией, в некоторых вариантах осуществления одновременное введение терапевтических агентов может уменьшить вероятность рецидива и/или задержать его развитие.

20 В случае комбинированного введения первый терапевтический агент (например, CAR терапевтический агент, например клетки, экспрессирующие CAR, направленные против CD19, CD20 или CD22) и дополнительный агент (например, второй или третий агент, например, ингибитор В-клеток) или все, можно вводить в количестве или дозе, большей, меньшей или равной количеству или дозе каждого из агентов, используемых
25 отдельно, например, в качестве монотерапии. В некоторых вариантах осуществления вводимое количество или доза первого терапевтического агента, второго терапевтического агента, необязательно третьего терапевтического агента или всех агентов является более низкой (например, на по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40% или по меньшей мере 50%), чем количество или доза каждого
30 агента, используемого отдельно, например, в качестве монотерапии. В других вариантах осуществления количество или доза первого терапевтического агента, второго терапевтического агента, необязательно третьего терапевтического агента или всех агентов, которая обеспечивает желаемый эффект (например, излечение рака), ниже (например, ниже на по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%
35 или по меньшей мере 50%), чем количество или доза каждого агента, используемого отдельно, например, в качестве монотерапии, требуемая для достижения такого же терапевтического эффекта. В некоторых вариантах осуществления более низкая доза приводит к снижению побочных эффектов по сравнению с эффектами, наблюдаемыми при введении обычной дозы (при монотерапии).

40 В одном из вариантов осуществления терапевтический агент включает популяцию клеток. В вариантах осуществления клетки представляют собой иммунные эффекторны клетки, например клетки, экспрессирующие CAR.

Альтернативно или в комбинации с раскрытыми в настоящем описании способами раскрыты способы, которые содержат этап диагностики или этап выбора пациента,
45 например, как описано ниже.

В одном из аспектов изобретение относится к способу оценки субъекта, например пациента, на наличие у него рецидива (например, пациент с рецидивом или без рецидива после CAR терапии). В одном из вариантов осуществления при помощи этого способа

идентифицируют субъекта, например пациента, у которого произошел рецидив ("пациент с рецидивом") или, вероятно, произойдет рецидив, или пациента, у которого отсутствует рецидив ("пациент без рецидива") или, вероятно, не произойдет рецидив, после CAR терапии (например, CD19 CART терапии, например раскрытой в настоящем описании, например CTL019 терапии). В одном из вариантов осуществления статус пациента в отношении рецидива (например, с рецидивом или без рецидива после CART терапии) определяется с помощью анализа одной или более характеристик CD19.

В одном из вариантов осуществления одна или более характеристик CD19 включают изменение последовательности нуклеиновой кислоты (например, мутацию, такую как вставку, делецию или замену, или их комбинацию), изменение уровня нуклеиновой кислоты, изменение последовательности белка или изменение уровня белка или их комбинацию. В одном из вариантов осуществления пациент с рецидивом имеет одну или более мутаций в CD19, например одну или более мутаций (например, вставок или делеций) в экзоне 2 CD19. В одном из вариантов осуществления пациент с рецидивом имеет одну или более мутаций в экзоне 1, экзоне 2, экзоне 3, экзоне 4, экзоне 5, экзоне 6 или экзоне 7 CD19. В одном из вариантов осуществления в результате мутации образуется преждевременный стоп-кодон, например в результате вставки или делеции, приводящей к сдвигу рамки считывания, например в экзоне 2 CD19. В варианте осуществления мутация представляет собой мутацию, указанную в **таблице 31**.

В варианте осуществления характеристику CD19 сравнивают со стандартной характеристикой. Например, когда характеристикой является последовательность (например, последовательность белка или нуклеиновой кислоты, полученной из биологического образца), стандартная характеристика может представлять собой последовательность CD19 дикого типа (например, последовательность белка или нуклеиновой кислоты). Характеристикой может быть процент клеток в образце с мутантной последовательностью. Когда характеристика представляет собой уровень (например, уровень белка или нуклеиновой кислоты), стандартная характеристика может представлять собой уровень CD19 дикого типа (например, уровень белка или нуклеиновой кислоты). Характеристикой может быть уровень белка или нуклеиновой кислоты в образце. Характеристикой может быть процент клеток в образце, которые имеют уровень белка или нуклеиновой кислоты, превышающий заданный порог.

В одном из вариантов осуществления предлагаются способы идентификации субъекта, имеющего рак, например гематологический рак, такой как, например, CLL или ALL, как субъекта с рецидивом или без рецидива после лечения, которое включает CAR терапию, например CD19 CART терапию. Способ содержит: (1) получение образца от субъекта (например, образца афереза, полученного из крови субъекта, и/или, например, образца готового продукта, например, созданных методом генной инженерии Т-клеток, полученных из крови субъекта); (2) определение характеристики CD19, например последовательности или уровня, как раскрыто в настоящем описании; и (3) (необязательно) сравнение определенной характеристики CD19 со стандартной характеристикой; причем отличие, например статистически значимое отличие, между определенной характеристикой и стандартной характеристикой, является прогностическим в отношении рецидива при CAR терапии; и (4) идентификацию субъекта как субъекта с рецидивом или без рецидива при CAR терапии, например, на основе определенной характеристики CD19. В одном из вариантов осуществления наличие или отсутствие характеристики CD19 является наличием или отсутствием преждевременного стоп-кодона, например, возникшего в результате вставки или делеции, приводящей к сдвигу рамки считывания. В одном из вариантов осуществления характеристика CD19

представляет собой мутацию, указанную в **таблице 31**.

В одном из вариантов осуществления предоставленные способы содержат: (1) получение образца от субъекта (например, образца афереза, полученного из крови субъекта, и/или, например, образца готового продукта, например образца готового продукта, например, созданных методом генной инженерии Т-клеток, полученных из крови субъекта, например, готового продукта CART19); (2) определение характеристики CD19, например последовательности или уровня, как раскрыто в настоящем описании; и (3) (необязательно) сравнение определенной характеристики CD19 со стандартной характеристикой; причем наличие характеристики CD19 (например, отличие, например статистически значимое отличие, между определенной характеристикой и стандартной характеристикой) является прогностическим в отношении рецидива при CAR терапии. В одном из вариантов осуществления наличие характеристики CD19 представляет собой наличие преждевременного стоп-кодона, например, возникшего в результате вставки или делеции, приводящей к сдвигу рамки считывания. В одном из вариантов осуществления характеристика CD19 представляет собой мутацию, указанную в **таблице 31**.

В одном из вариантов осуществления предлагаются способы определения наличия рецидива у субъекта, имеющего рак, например гематологический рак, такой как CLL или ALL, после лечения, включающего CAR терапию, например, CD19 CAR терапию, как раскрыто в настоящем описании. Способ содержит определение характеристики CD19 в образце, полученном до рецидива. В одном из вариантов осуществления наличие характеристики CD19 (например, отличия, например статистически значимого отличия определенной характеристики от стандартной характеристики) указывает на рецидив после CAR терапии. В одном из вариантов осуществления наличие характеристики CD19 представляет собой наличие преждевременного стоп-кодона, например, возникшего в результате вставки или делеции, приводящей к сдвигу рамки считывания. В одном из вариантов осуществления характеристика CD19 представляет собой мутацию, указанную в **таблице 31**.

В одном из вариантов осуществления предлагаются способы оценки субъекта, имеющего рак, например гематологический рак, такой как CLL или ALL. Способ содержит определение у субъекта значения статуса "пациент с рецидивом", которое содержит измерение одной из характеристик CD19, например одной или более характеристик CD19, как раскрыто в настоящем описании, таким образом осуществляя оценку субъекта.

В одном из вариантов осуществления предлагаются способы оценки или мониторинга эффективности CAR терапии, например CD19 CART терапии, у субъекта, имеющего рак, которые содержат определение у субъекта значения статуса "пациент с рецидивом", которое содержит измерение одной или более характеристик CD19, например одной или более характеристик CD19, как раскрыто в настоящем описании, таким образом осуществляя оценку или мониторинг эффективности CAR терапии у субъекта.

В одном из вариантов осуществления предусмотрены способы прогнозирования вероятности успеха CAR терапии, например CD19 CART терапии, например раскрытой в настоящем описании, у субъекта, имеющего рак, причем указанный способ содержит этапы получения биологического образца от субъекта; определение одной или более характеристик CD19, например одной или более характеристик CD19, как раскрыто в настоящем описании; и на основе определенной характеристики, предоставление прогноза в отношении субъекта.

В некоторых аспектах в настоящем раскрытии представлен, например, способ или

анализ для идентификации имеющего рак субъекта, как субъекта с повышенной или сниженной вероятностью ответа на лечение, которое включает терапию с помощью химерного антигенного рецептора (CAR), причем способ содержит:

(1) получение образца от субъекта;

(2) определение значения одного или более параметров:

(i) уровня одного или более маркеров в образце, перечисленных в **таблице 29**;

(ii) характеристики CD19, например мутации, например мутации, приводящей к сдвигу рамки считывания или появлению преждевременного стоп-кодона, или тому и другому, или

(iii) уровня или активности T_{REG} клеток; и

(3) (необязательно), сравнение определенного значения, например уровня активности или характеристики (i), (ii) или (iii) или их комбинации, со стандартным значением, причем отличие, например, статистически значимое отличие, между определенным значением и стандартным значением является прогностическим в отношении восприимчивости субъекта к CAR терапии; а также

(4) идентификацию субъекта в отношении CAR терапии, выполненную на основе определенной величины, как субъекта с полным ответом, субъекта с частичным ответом или субъекта без ответа, или как субъекта с рецидивом или субъекта без рецидива.

В некоторых вариантах осуществления любой из вышеперечисленных способов может дополнительно содержать следующие этапы:

(i) введение субъекту терапевтически эффективной дозы CAR терапевтического агента, например, терапевтического агента, содержащего клетки, экспрессирующие CD19, в случае отсутствия детектируемого отличия, например статистически значимого отличия, в значении одного, двух или более (всех) из: (i) уровня или активности одного или более маркеров, перечисленных в **таблице 29**; (ii) характеристики CD19, например мутации, например мутации, приводящей к сдвигу рамки считывания или появлению преждевременного стоп-кодона, или тому и другому, или (iii) уровня T_{REG} клеток в биологическом образце;

(ii) введение субъекту терапевтически эффективной дозы CAR терапевтического агента, например, терапевтического агента, содержащего клетки, экспрессирующие CD19, и одного или более ингибиторов В-клеток (например, одного или более ингибиторов CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1, как раскрыто в настоящем описании) в случае наличия детектируемого отличия, например статистически значимого отличия, в значении одного, двух или более (всех) из: (i) уровня или активности одного или более маркеров, перечисленных в **таблице 29**; (ii) характеристики CD19, например мутации, например мутации, приводящей к сдвигу рамки считывания или появлению преждевременного стоп-кодона или тому и другому, или (iii) уровня T_{REG} клеток в биологическом образце; или

(iii) отмену первого терапевтического агента, например терапевтического агента, содержащего клетки, экспрессирующие CD19, и введение второго терапевтического агента, например, одного или более ингибиторов В-клеток (например, одного или более ингибиторов CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1, как раскрыто в настоящем описании) в случае наличия детектируемого отличия, например статистически значимого отличия, в значении одного, двух или более (или всех) параметров из: (i) уровня или активности одного или более маркеров, перечисленных в **таблице 29**; (ii) характеристики CD19, например мутации, например мутации, приводящей к сдвигу рамки считывания или появлению преждевременного стоп-кодона или тому и другому,

или (iii) уровня T_{REG} клеток в биологическом образце.

Этапы (i) - (iii) введения могут быть выполнены до или после этапов оценки пациента, как описано в приведенных ниже иллюстративных вариантах осуществления.

В некоторых аспектах раскрыт способ лечения субъекта, имеющего рак. Способ

содержит:

(a) получение, например, определение, если субъект имеет значение одного, двух или более (всех) из:

(i) уровня одного или более маркеров, перечисленных в **таблице 29**;

(ii) характеристики CD19, например мутации, приводящей к сдвигу рамки считывания или появлению преждевременного стоп-кодона, или тому и другому, или

(iii) уровня или активности T_{REG} клеток в биологическом образце, и

(b) в ответ на указанное значение, дополнительно включает следующее:

(i) введение субъекту терапевтически эффективной дозы CAR терапевтического агента, например, терапевтического агента, содержащего клетки, экспрессирующие CD19, в случае отсутствия детектируемого отличия, например статистически значимого отличия, в одном, двух или более (или всех) из: (i) уровня или активности одного или более маркеров, перечисленных в **таблице 29**; (ii) характеристики CD19, например мутации, например мутации, приводящей к сдвигу рамки считывания или появлению преждевременного стоп-кодона или тому и другому, или (iii) уровня T_{REG} клеток в биологическом образце;

(ii) введение субъекту терапевтически эффективной дозы CAR терапевтического агента, например, терапевтического агента, содержащего клетки, экспрессирующие CD19, и одного или более ингибиторов В-клеток (например, одного или более ингибиторов CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1, как раскрыто в настоящем описании) в случае наличия детектируемого отличия, например статистически значимого отличия, в одном, двух или более (или всех) из: (i) уровня или активности одного или более маркеров, перечисленных в **таблице 29**; (ii) характеристики CD19, например мутации, например мутации, приводящей к сдвигу рамки считывания или появлению преждевременного стоп-кодона, или тому и другому, или (iii) уровня T_{REG} клеток в биологическом образце; или

(iii) отмену первого терапевтического агента, например терапевтического агента, содержащего клетки, экспрессирующие CD19, и введение второго терапевтического агента, например, одного или более ингибиторов В-клеток (например, одного или более ингибиторов CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1, как раскрыто в настоящем описании) в случае наличия детектируемого отличия, например статистически значимого отличия, в одном или более из: (i) уровне или активности одного или более маркеров, перечисленных в **таблице 29**; (ii) характеристике CD19, например мутации, например мутации, приводящей к сдвигу рамки считывания или появлению преждевременного стоп-кодона, или тому и другому, или (iii) уровне T_{REG} клеток в биологическом образце.

В другом аспекте предложен способ лечения субъекта, имеющего рак. Способ включает:

(a) введение субъекту терапевтически эффективной дозы CAR терапевтического агента, например, терапевтического агента, содержащего клетки, экспрессирующие CD19,

(b) получение значения (например, определение, если субъект имеет) одного, двух или более (всех) из:

(i) уровня одного или более маркеров, перечисленных в **таблице 29**;
 (ii) характеристики CD19, например мутации, например мутации, приводящей к сдвигу рамки считывания или появлению преждевременного стоп-кодона, или тому и другому, или

(iii) уровня или активности T_{REG} клеток в биологическом образце, и

(с) в ответ на это значение или определение на этапе (b) (I-III), выполнение одного из следующего:

(i) введение субъекту терапевтически эффективной дозы CAR терапевтического агента, например терапевтического агента, содержащего клетки, экспрессирующие CD19, в случае отсутствия детектируемого отличия, например, статистически значимого отличия в одном или более из: (I) уровне или активности одного или более маркеров, перечисленных в **таблице 29**; (ii) характеристике CD19, например мутации, например мутации, приводящей к сдвигу рамки считывания или появлению преждевременного стоп-кодона, или тому и другому, или (iii) уровне T_{REG} клеток в биологическом образце;

(ii) введение субъекту терапевтически эффективной дозы CAR терапевтического агента, например терапевтического агента, содержащего клетки, экспрессирующие CD19, и одного или более ингибиторов В-клеток (например, одного или более ингибиторов CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1, как раскрыто в настоящем описании), в случае наличия детектируемого отличия, например статистически значимого отличия, в одном или более из: (i) уровне или активности одного или более маркеров, перечисленных в **таблице 29**; (ii) характеристике CD19, например мутации, например мутации, приводящей к сдвигу рамки считывания или появлению преждевременного стоп-кодона или тому и другому, или (iii) уровне T_{REG} клеток в биологическом образце; или

(iii) отмену первого терапевтического агента, например терапевтического агента, содержащего клетки, экспрессирующие CD19, и введение второго терапевтического агента, например, одного или более ингибиторов В-клеток (например, одного или более ингибиторов CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1, как описано здесь), в случае наличия детектируемого отличия, например статистически значимого отличия, в одном или более из: (I) уровне или активности одного или более маркеров, перечисленных в **таблице 29**; (ii) характеристике CD19, например мутации, например мутации, приводящей к сдвигу рамки считывания или появлению преждевременного стоп-кодона или тому и другому, или (iii) уровне T_{REG} клеток в биологическом образце.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеупомянутых способов образец представляет собой биологический образец, выбранный из образца крови, плазмы или сыворотки. В конкретном варианте осуществления биологический образец представляет собой образец крови. В одном из вариантов осуществления образец представляет собой образец афереза, например Т-клеток, полученных из крови пациента. В одном из вариантов осуществления образец представляет собой образец готового продукта, например генно-модифицированных Т-клеток, полученных из крови субъекта, например, готового CAR продукта, например, готового CART19 продукта.

В одном из вариантов осуществления способы, раскрытые в настоящем описании, могут быть использованы для определения вероятности получения у пациента ответа на CAR терапию (например, CD19 CART), например вероятности получения ответа на CAR терапию у пациента, не получавшего CAR терапию, или вероятности получения ответа на продолжение CAR терапии у пациента, получавшего CAR терапию. Как правило, для предсказания вероятности получения у пациента ответа на CD19 CAR

терапию используются те же характеристики CD19, которые являются прогностическими в отношении рецидива у пациента. Пациенту, который идентифицирован как пациент с маловероятным ответом на CD19 CAR терапию, может быть введен терапевтический агент другого типа, такой как ингибитор В-клеток (например, один или более ингибиторов CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a, как раскрыто в настоящем описании).

В другом аспекте представлен способ лечения субъекта, имеющего рак, например гематологический рак. В одном из вариантов осуществления способ содержит определение того, отличается ли, например отличается ли статистически значимо, определенная у субъекта характеристика CD19 от стандартной характеристики, и в случае наличия такого отличия, например статистически значимого отличия, определенной характеристики от стандартной характеристики введение субъекту терапевтически эффективной дозы CAR терапевтического агента, например CART, таким образом обеспечивая лечение субъекта. В варианте осуществления характеристика представляет собой последовательность CD19, например последовательность белка или нуклеиновой кислоты. В одном из вариантов осуществления способ содержит анализ наличия или отсутствия CD19 со сдвигом рамки считывания, например CD19, содержащего преждевременный стоп-кодон.

В вариантах осуществления любого из вышеупомянутых способов лечение содержит введение клеток, экспрессирующих CD19 CAR, необязательно в комбинации с одним или более ингибиторами В-клеток. В одном из вариантов осуществления CD19 CAR терапевтический агент вводят одновременно с одним или более ингибиторами В-клеток (например, одним или более ингибиторами CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a, как раскрыто в настоящем описании). В одном из вариантов осуществления CD19 CAR терапевтический агент вводят перед введением одного или более ингибиторов В-клеток. В одном из вариантов осуществления CD19 CAR терапевтический агент вводят после введения одного или более ингибиторов В-клеток.

В варианте осуществления, в котором имеется отличие между определенной характеристикой и стандартной характеристикой, способ содержит модификацию продукта CAR перед введением субъекту в виде инфузии. В варианте осуществления, в котором имеется отличие между определенной характеристикой и стандартной характеристикой, способ содержит модификацию процесса изготовления продукта CAR перед введением субъекту в виде инфузии. В варианте осуществления, в котором имеется отличие между определенной характеристикой и стандартной характеристикой, способ содержит регулирование дозы инфузии CAR для достижения противоракового эффекта.

В одном из вариантов осуществления способы лечения содержат определение, является ли субъект субъектом с повышенной вероятностью ответа на CAR терапию, например CD19 CART терапию, например раскрытую в настоящем описании CD19 CART терапии, путем сравнения характеристики CD19 в образце, полученном от субъекта, со стандартной характеристикой, причем отличие характеристики относительно стандартной характеристики указывает на повышенную вероятность ответа; и введение субъекту терапевтически эффективной дозы CAR терапевтического агента, таким образом обеспечивая лечение субъекта.

В одном из вариантов осуществления способы лечения содержат получение образца от субъекта; определение характеристики CD19 (например, наличие или отсутствие сдвига рамки считывания или преждевременного стоп-кодона) относительно стандартной характеристики; и введение терапевтически эффективной дозы клеток,

экспрессирующих CAR, если субъект идентифицирован как имеющий статистически значимое отличие характеристики CD19 образца от стандартной характеристикой в образце.

Характеристика CD19 может быть использована для разработки курса лечения для пациента. Например, в варианте осуществления, в котором образец пациента содержит CD19 дикого типа, пациенту вводят ингибитор CD19, например клетки, экспрессирующие CD19 CAR, например CD19 CART. В одном из вариантов осуществления, в котором образец пациента содержит мутантный CD19, например CD19 со сдвигом рамки считывания, например CD19, содержащий преждевременный стоп-кодон, пациенту вводят терапевтический агент, отличный от ингибитора CD19, например, пациенту вводят другой ингибитор В-клеток. В варианте осуществления, когда образец пациента содержит по меньшей мере нормальные уровни CD19, пациенту вводят ингибитор CD19, например клетки, экспрессирующие CD19 CAR, например CD19 CART. В варианте осуществления, в котором образец пациента содержит более низкие уровни CD19 по сравнению с нормальными уровнями, пациенту вводят терапевтический агент, отличный от ингибитора CD19, например пациенту вводят другой ингибитор В-клеток (например, один или более ингибиторов CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a, как раскрыто в настоящем описании).

В одном из вариантов осуществления способы лечения содержат определение у субъекта значения статуса "пациент с рецидивом", которое содержит измерение одной из характеристик CD19, и в ответ на это определение статуса "пациент с рецидивом" выполнение одного, двух, трех, четырех или более из: (1) идентификации субъекта как субъекта с рецидивом или субъекта без рецидива; (2) введения CAR терапевтического агента; (3) выбора или изменения дозы CAR терапевтического агента; (4) выбора или изменения графика или продолжительности курса CAR терапии; (5) введения, например пациенту с рецидивом, дополнительного агента в комбинации с CAR терапевтическим агентом, например введения одного или более ингибиторов В-клеток; или ингибитора контрольной точки, например раскрытого в настоящем описании ингибитора контрольной точки, или ингибитора киназы, например раскрытого в настоящем описании ингибитора киназы; (6) перед лечением CAR терапевтическим агентом, введения пациенту с рецидивом терапевтического агента, который увеличивает у субъекта количество наивных Т-клеток; модификации процесса получения CAR терапевтического агента, например обогащения в отношении наивных Т-клеток, перед введением нуклеиновой кислоты, кодирующей CAR, например для субъекта, идентифицированного как субъект с рецидивом; или (7) выбора альтернативной терапии, например, стандартного метода лечения конкретного вида рака (например как раскрыто в настоящем описании), например для пациента с рецидивом; таким образом обеспечивая лечение рака у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления способ содержит введение одного, двух, трех или более ингибиторов В-клеток (например, одного или более ингибиторов CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1, как раскрыто в настоящем описании). Например, в одном из вариантов осуществления способ содержит введение ингибитора CD19, например клеток, экспрессирующих CD19 CAR, в комбинации с ингибитором CD10 или любой комбинации ингибитора CD10 и ингибитора CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1, как раскрыто в настоящем описании. В другом варианте осуществления способ содержит введение ингибитора CD19, например клеток, экспрессирующих CD19 CAR, в комбинации с ингибитором CD20 или любой комбинации ингибитора CD20 и ингибитора CD10, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1, как раскрыто в настоящем

описании. В другом варианте осуществления способ содержит введение ингибитора CD19, например клеток, экспрессирующих CD19 CAR, в комбинации с ингибитором CD22 или любой комбинации ингибитора CD22 и ингибитора CD10, CD20, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1, как раскрыто в настоящем описании. В другом варианте осуществления

5 способ содержит введение ингибитора CD19, например клеток, экспрессирующих CD19 CAR, в комбинации с ингибитором CD34 или любой комбинации ингибитора CD34 и ингибитора CD10, CD20, CD22, CD123, FLT-3 или ROR1, как раскрыто в настоящем описании. В другом варианте осуществления способ содержит введение ингибитора CD19, например клеток, экспрессирующих CD19 CAR, в комбинации с ингибитором

10 CD123 или любой комбинации ингибитора CD123 и ингибитора CD10, CD20, CD34, CD22, FLT-3 или ROR1, как раскрыто в настоящем описании. В другом варианте осуществления способ содержит введение ингибитора CD19, например клеток, экспрессирующих CD19 CAR, в комбинации с ингибитором FLT-3 или любой комбинации ингибитора FLT-3 и ингибитора CD10, CD20, CD34, CD123 или ROR1, как раскрыто в настоящем описании. В другом варианте осуществления способ содержит введение ингибитора CD19, например клеток, экспрессирующих CD19 CAR, в комбинации с ингибитором ROR1 или любой комбинации ингибитора ROR1 и ингибитора CD10, CD20, CD34, CD123 или FLT-3, как раскрыто в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления способ содержит введение одного, двух, трех или более ингибиторов

15 В-клеток (например, одного или более ингибиторов CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1, CD79b, CD179b или CD79a, как раскрыто в настоящем описании).

В некоторых вариантах осуществления способы лечения, раскрытые в настоящем описании, дополнительно содержат один или оба этапа из: определения в образце пациента уровня молекул иммунной контрольной точки (например, PD-L1, PD1, LAG3

25 или TIM3); и введение пациенту ингибитора иммунной контрольной точки (например, ингибитора одного или более PD-L1, PD1, LAG3 и TIM3). Например, способ может содержать лечение пациента одним или более типами клеток, экспрессирующих CAR, раскрытых в настоящем описании (например, CD19 CAR в комбинации с ингибитором В-клеток, CD20 CAR или CD22 CAR), и определения у пациента уровня молекул

30 иммунной контрольной точки до или после лечения. В некоторых вариантах осуществления способ содержит введение ингибитора иммунной контрольной точки пациенту, который имеет повышенные уровни молекул иммунной контрольной точки по сравнению со стандартным уровнем, например, введение ингибитора PD-L1 в ответ на повышенные уровни PD-L1, введение ингибитора PD1 в ответ на повышенные уровни

35 PD1, введение ингибитора LAG3 в ответ на повышенные уровни LAG3 или введение ингибитора TIM3 в ответ на повышенные уровни TIM3. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение ингибитора иммунной контрольной точки пациенту, который получил, получает или собирается получать терапию одной или более клетками, экспрессирующих CAR, раскрытых в настоящем описании (например, CD19 CAR в комбинации с ингибитором В-клеток, CD20 CAR или CD22 CAR), где

40 пациент имеет или идентифицирован как имеющий повышенные уровни молекул иммунной контрольной точки по сравнению со стандартным уровнем.

КОМПОЗИЦИИ

В некоторых аспектах настоящего раскрытия предоставлена, например, композиция,

45 содержащая: (i) одну или более клеток, экспрессирующие молекулу CAR, которая связывает CD19, например раскрытую в настоящем описании молекулу CAR, которая связывает CD19, например CD19 CAR, и (ii) ингибитор В-клеток, например один или более ингибиторов CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1. В одних вариантах

осуществления (i) и (ii) предоставляют отдельно, а в других вариантах осуществления (i) и (ii) смешивают.

В некоторых аспектах настоящего раскрытия представлена, например, нуклеиновая кислота, кодирующая: (i) молекулу CAR, которая связывает CD19, например раскрытую в настоящем описании молекулу CAR, которая связывает CD19, например CD19 CAR, и (ii) один или более ингибиторов В-клеток, например ингибиторов одного или более из: CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1. В некоторых аспектах настоящего раскрытия представлена, например, нуклеиновая кислота, кодирующая: (i) молекулу CAR, которая связывает CD19, например раскрытую в настоящем описании молекулу CAR, которая связывает CD19, например CD19 CAR, и (ii) молекулу CAR, которая связывает В-клеточный антиген, например один или более из: CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1. В вариантах осуществления нуклеиновая кислота включает РНК или ДНК.

В некоторых аспектах настоящего раскрытия представлена, например, нуклеиновая кислота, кодирующая: (i) молекулу CAR, которая связывает CD19, например раскрытую в настоящем описании молекулу CAR, которая связывает CD19, например CD19 CAR, и (ii) молекулу CAR, которая связывает В-клеточный антиген, например один или более из: CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a. В вариантах осуществления нуклеиновая кислота включает РНК или ДНК. В вариантах осуществления последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие (i) и (ii), расположены в одной и той же ориентации, например, транскрипция последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих (i) и (ii), происходит в одном направлении. В вариантах осуществления последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие (i) и (ii), расположены в разных ориентациях. В вариантах осуществления один промотор контролирует экспрессию последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих (i) и (ii). В вариантах осуществления нуклеиновая кислота, кодирующая сайт расщепления протеазой (такой как сайт расщепления T2A, P2A, E2A или F2A), находится между последовательностями нуклеиновых кислот, кодирующих (i) и (ii). В вариантах осуществления сайт расщепления протеазой расположен таким образом, чтобы клетка могла экспрессировать слитый белок, содержащий (i) и (ii), который затем подвергается процессингу с образованием двух пептидов в результате протеолитического расщепления. В некоторых вариантах осуществления последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие (i), расположены выше последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих (ii), или последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие (ii), расположены выше последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих (i). В вариантах осуществления первый промотор контролирует экспрессию последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей (i), а второй промотор контролирует экспрессию последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей (ii). В вариантах осуществления нуклеиновая кислота представляет собой плазмиду. В вариантах осуществления нуклеиновая кислота содержит вирусный элемент упаковки. В некоторых аспектах настоящего раскрытия предоставлена клетка, например иммунная эффекторная клетка, содержащая раскрытую в настоящем описании нуклеиновую кислоту, например нуклеиновую кислоту, содержащую (i) и (ii), как описано выше. Клетка может содержать протеазу (например, эндогенную или экзогенную), которая расщепляет участок расщепления T2A, P2A, E2A или F2A.

В некоторых аспектах настоящего раскрытия предоставлена, например, композиция, содержащая: (i) первую нуклеиновую кислоту, кодирующую молекулу CAR, которая связывает CD19, например раскрытую в настоящем описании молекулу CAR, которая

связывает CD19, например CD19 CAR, и (ii) вторую нуклеиновую кислоту, кодирующую один или более ингибиторов В-клеток, например ингибиторов одного или более из: CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1. В некоторых аспектах настоящего раскрытия предоставлена, например, композиция, содержащая: (i) первую нуклеиновую кислоту, кодирующую молекулу CAR, которая связывает CD19, например раскрытую в настоящем описании молекулу CAR, которая связывает CD19, например CD19 CAR, и (ii) молекулу CAR, которая связывает В-клеточный антиген, например один или более из: CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1. В вариантах осуществления первая нуклеиновая кислота и вторая нуклеиновая кислота содержат РНК или ДНК.

В некоторых аспектах настоящего раскрытия предоставлен, например, вектор, содержащий нуклеиновую кислоту или нуклеиновые кислоты, как раскрыто в настоящем описании. В настоящем раскрытии в некоторых аспектах также предоставлена клетка, содержащая вектор или нуклеиновую кислоту, как раскрыто в настоящем описании.

В настоящем раскрытии в определенных аспектах также предоставлена композиция, содержащая одну или более иммунных эффекторных клеток и (i) первую нуклеиновую кислоту, кодирующую или первый полипептид, содержащий молекулу CAR, которая связывает CD19, например раскрытую в настоящем описании молекулу CAR, которая связывает CD19, например CD19 CAR, и (ii) вторую нуклеиновую кислоту кодирующую или второй полипептид, содержащий молекулу CAR, которая связывает В-клеточный антиген, например один или более из: CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a. В вариантах осуществления первая нуклеиновая кислота или первый полипептид и вторая нуклеиновая кислота или второй полипептид содержатся, например, в первой иммунной эффекторной клетке. В вариантах осуществления композиция содержит первую иммунную эффекторную клетку, содержащую, например, экспрессирующую первую нуклеиновую кислоту или первый полипептид, и вторую иммунную эффекторную клетку, содержащую, например, экспрессирующую вторую нуклеиновую кислоту или второй полипептид. В вариантах осуществления композиция не содержит клетку, содержащую, например, экспрессирующую как первую нуклеиновую кислоту или первый полипептид, так и вторую нуклеиновую кислоту или второй полипептид.

ПОЛУЧЕНИЕ

В некоторых аспектах раскрытия представлен способ получения клетки, включающий трансдукцию иммунной эффекторной клетки, например Т-клетки или НК-клетки, вектором, как раскрыто в настоящем описании, например вектором, кодирующим CAR. В некоторых аспектах раскрытия представлен способ получения клетки, включающий введение нуклеиновой кислоты, как раскрыто в настоящем описании (например, нуклеиновой кислоты, кодирующей CAR), в иммунную эффекторную клетку, например Т-клетку или НК-клетку. В некоторых аспектах раскрытие представляет способ получения популяции полученных методом генной инженерии клеток, содержащих РНК, где способ включает введение в клетку *in vitro* транскрибируемой РНК или синтетической РНК, где РНК включает нуклеиновую кислоту, как раскрыто в настоящем описании, например нуклеиновую кислоту, кодирующую CAR.

В некоторых вариантах осуществления раскрытые в настоящем описании способы получения дополнительно включают контактирование популяции клеток (например, клеток, экспрессирующих CD19 CAR; клеток, экспрессирующих CD20 CAR; клеток, экспрессирующих CD22 CAR; клеток-ингибиторов В-клеток, или обоих, как клеток, экспрессирующих CD19 CAR, так и клеток-ингибиторов В-клеток) с нуклеиновой кислотой, кодирующей субъединицу теломеразы, например, hTERT. Нуклеиновая

кислота, кодирующая субъединицу теломеразы, может представлять собой ДНК.

В некоторых вариантах осуществления раскрытый в настоящем описании способ получения дополнительно включает культивирование популяции клеток (например, клеток, экспрессирующих CD19 CAR; клеток, экспрессирующих CD20 CAR; клеток, экспрессирующих CD22 CAR; клеток-ингибиторов В-клеток, или обоих, как клеток, экспрессирующих CD19 CAR, так и клеток-ингибиторов В-клеток) в сыворотке, содержащей 2% hAB сыворотки.

ИНДИКАТОРЫ

В одном из вариантов осуществления заболевание, связанное с экспрессией CD19, выбирают из пролиферативного заболевания, такого как рак или злокачественное новообразование, или предракового состояния, такого как миелодисплазия, миелодиспластический синдром или прелейкемия, или это заболевание представляет собой индикатор, не относящийся к раку, связанный с экспрессией CD19. В одном из вариантов осуществления заболевание представляет собой плотную опухоль или гемобластоз. В одном из вариантов осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы. В одном из вариантов осуществления заболевание представляет собой гематологический рак. В одном из вариантов осуществления гематологический рак представляет собой лейкемию. В одном из вариантов осуществления рак выбирают из группы, состоящей из одного или более острого лейкоза, включая, без ограничения, острый В-клеточный лимфоидный лейкоз (BALL), острый Т-клеточный лимфоидный лейкоз (TALL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), острый лимфоидный лейкоз (ALL) (например, рецидивный и рефрактерный ALL); одного или более видов хронического лейкоза, включая, без ограничения, хроническую миелогенную лейкемию (CML) и хроническую лимфоцитарную лейкемию (CLL). Дополнительные виды гематологического рака или состояния включают, без ограничения, лимфому мантийных клеток (MCL), В-клеточную пролимфоцитарную лейкемию, бластоидную плазмцитомную дендритоклеточную неоплазию, лимфому Беркитта, диффузную В-крупноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому, волосатоклеточный лейкоз, мелкоклеточную или крупноклеточную фолликулярную лимфому, злокачественные лимфопролиферативные состояния, MALT-лимфому, лимфому маргинальной зоны, множественную миелому, миелодисплазию и миелодиспластический синдром, неходжкинскую лимфому, лимфому Ходжкина, плазмабластическую лимфому, неоплазию плазмцитомных дендритных клеток, макроглобулинемию Вальденстрема и "прелейкемию". Прелейкемия охватывает разнообразный набор гематологических состояний, объединенных неэффективным продуцированием (или дисплазией) миелоидных клеток крови. В вариантах осуществления заболевание, связанное с экспрессией CD19, включает, без ограничения, атипичные и/или неклассические виды рака, злокачественные опухоли, предраковые состояния или пролиферативные заболевания, при которых наблюдается экспрессия CD19; и любую их комбинацию.

В одном из вариантов осуществления заболевание, связанное с экспрессией CD19, представляет собой лимфому, например, MCL или лимфому Ходжкина. В одном из вариантов осуществления заболевание, связанное с экспрессией CD19, представляет собой лейкемию, например SLL, CLL и/или ALL.

В одном из вариантов осуществления заболевание, связанное с опухолевым антигеном, например раскрытым в настоящем описании опухолевым антигеном, выбирают из пролиферативного заболевания, такого как рак или злокачественное новообразование, или предраковое состояние, такое как миелодисплазия, миелодиспластический синдром или прелейкемия, или оно представляет собой индикатор,

не относящийся к раку, связанный с экспрессией раскрытого в настоящем описании опухолевого антигена. В одном из вариантов осуществления заболевание, связанное с раскрытым в настоящем описании опухолевым антигеном, представляет собой плотную опухоль, например раскрытую в настоящем описании плотную опухоль, например, 5 рак простаты, рак толстой и прямой кишки, рак поджелудочной железы, рак шейки матки, рак желудка, рак яичников, рак головы или рак легких.

В одном из вариантов осуществления рак выбирают из AML, ALL, B-ALL, T-ALL, В-клеточной пролимфоцитарной лейкемии, хронической лимфоцитарной лейкемии, CML, волосатоклеточного лейкоза, лимфомы Ходжкина, расстройства тучных клеток, 10 миелодиспластического синдрома, миелопролиферативной неоплазии, миеломы плазматических клеток, неоплазии плазмоцитоидных дендритных клеток или их комбинации.

В одном из вариантов субъект (например, субъект, который должен получить лечение с помощью CD19 CAR, необязательно в сочетании со вторым агентом, таким как 15 ингибитор PD1 или ингибитор PD-L1), имеет или идентифицирован как имеющий, по меньшей мере, 5% 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% раковых клеток, например DLBCL клеток, которые представляют собой CD3+/PD1+.

В одном из вариантов осуществления субъект имеет рецидив или идентифицирован как имеющий рецидив после лечения одной или более клетками, экспрессирующими 20 молекулу CAR, которая связывает CD19, например CD19 CAR. В одном из вариантов осуществления субъект имеет рецидив или идентифицирован как имеющий рецидив на основании одного или более повторных появлений бластных клеток в крови, костном мозге (> 5%) или любом экстрамедуллярном участке после полного ответа. В одном из вариантов осуществления субъект имеет рецидив или идентифицирован как имеющий 25 рецидив на основании обнаружения уровня CD19-бластных клеток, превышающего заданный порог, например на 1%, 2%, 3%, 4%, 5% или 10%.

CAR ТЕРАПИЯ

В некоторых вариантах осуществления способ лечения включает CAR терапию, например, введение одной или более клеток, которые экспрессируют одну или более 30 молекул CAR. Клетка, экспрессирующая одну или более молекул CAR, может представлять собой иммунную эффекторную клетку, например Т-клетку или NK-клетку. В одном из вариантов осуществления субъект является человеком.

В одном из вариантов осуществления клетка, экспрессирующая молекулу CAR, содержит вектор, который включает последовательность нуклеиновой кислоты, 35 кодирующей молекулу CAR. В одном из вариантов осуществления вектор выбирают из группы, состоящей из ДНК, РНК, плазмиды, лентивирусного вектора, аденовирусного вектора или ретровирусного вектора. В одном из вариантов осуществления вектор представляет собой лентивирусный вектор. В одном из вариантов осуществления вектор дополнительно содержит промотор. В одном из вариантов осуществления промотор 40 представляет собой промотор EF-1. В одном из вариантов осуществления промотор EF-1 содержит последовательность SEQ ID NO: 100. В одном из вариантов осуществления вектор представляет собой *in vitro* транскрибируемый вектор, например вектор, который транскрибирует РНК раскрытой в настоящем описании молекулы нуклеиновой кислоты. В одном из вариантов осуществления последовательность нуклеиновой кислоты в *in* 45 *vitro* векторе дополнительно содержит поли(А) хвост, например раскрытый в настоящем описании поли(А) хвост, например содержащий около 150 аденозиновых оснований. В одном из вариантов осуществления последовательность нуклеиновой кислоты в *in vitro* векторе дополнительно содержит 3'UTR, например раскрытый в настоящем

описании 3'UTR, например такая последовательность содержит по меньшей мере один повтор 3'UTR, полученной из бета-глобулина человека. В одном из вариантов осуществления последовательность нуклеиновой кислоты в *in vitro* векторе дополнительно содержит промотор. В одном из вариантов осуществления

5 последовательность нуклеиновой кислоты содержит последовательность T2A.

В одном из вариантов осуществления клетка, экспрессирующая молекулу CAR, представляет собой раскрытую в настоящем описании клетку, например, человеческую Т-клетку или человеческую NK-клетку, например раскрытую в настоящем описании

10 человеческую Т-клетку или раскрытую в настоящем описании человеческую NK-клетку.

В одном из вариантов осуществления человеческая Т-клетка представляет собой CD8+ Т-клетку. В одном из вариантов осуществления человеческая Т-клетка представляет собой CD4+ Т-клетку. В одном из вариантов осуществления человеческая Т-клетка

15 представляет собой CD4+/CD8+ Т-клетку. В одном из вариантов осуществления человеческая Т-клетка представляет собой смесь CD8+ и CD4+ Т-клеток. В одном из

вариантов осуществления клетка является аутологичной Т-клеткой. В одном из вариантах осуществления клетка представляет собой аллогенную Т-клетку. В одном из вариантов осуществления клетка представляет собой Т-клетку, причем Т-клетка является

дефицитной по диацилглицерин киназе (DGK). В одном из вариантах осуществления

20 клетка представляет собой Т-клетку, причем Т-клетка является дефицитной по Ikaros. В одном из вариантов осуществления клетка представляет собой Т-клетку, причем Т-клетка является дефицитной как по DGK, так и по Ikaros.

В другом варианте осуществления клетка, экспрессирующая молекулу CAR, например раскрытую в настоящем описании, может дополнительно экспрессировать другой агент, например агент, который усиливает активность клетки, экспрессирующей CAR.

25 В одном из вариантов осуществления способ содержит введение раскрытой в настоящем описании клетки, экспрессирующей CAR, в комбинации с агентом, который усиливает активность клетки, экспрессирующей CAR, причем указанный агент

представляет собой цитокин, например IL-7, IL-15, IL-21 или их комбинацию. Цитокин может быть доставлен в комбинации, например, одновременно или сразу после введения

30 клетки, экспрессирующей CAR. Альтернативно, цитокин может быть доставлен через некоторый продолжительный период времени после введения клетки, экспрессирующей CAR, например после оценки ответа у субъекта на клетку, экспрессирующую CAR.

Например, в одном из вариантов осуществления агент, который усиливает активность клетки, экспрессирующей CAR, может быть агентом, который подавляет действие

35 ингибирующей иммунной молекулы. Примеры ингибирующих иммунных молекул включают PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, CEACAM (например, CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и TGFR бета. В одном

из вариантов осуществления агент, который подавляет ингибирующую иммунную молекулу, содержит первый полипептид, например ингибирующую молекулу, связанную

40 со вторым полипептидом, который обеспечивает положительный сигнал в клетке, например раскрытый в настоящем описании внутриклеточный сигнальный домен. В

одном из вариантов осуществления агент содержит первый полипептид, например ингибирующую иммунную молекулу, такую как PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, CEACAM (например, CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT,

45 LAIR1, CD160, 2B4 или TGFR бета, или фрагмент любого из них (например, по меньшей мере часть внеклеточного домена любого из них), и второй полипептид, который является внутриклеточным сигнальным доменом (например содержащим

костимулирующий домен (например 41BB, CD27 или CD28, например, как раскрыто в

настоящем описании) и/или первичный сигнальный домен (например, раскрытый в настоящем описании сигнальный домен CD3-дзета). В одном из вариантов осуществления агент содержит первый полипептид PD1 или его фрагмент (например, по меньшей мере часть внеклеточного домена PD1) и второй полипептид

5 внутриклеточного сигнального домена, раскрытый в настоящем описании (например, раскрытый в настоящем описании сигнальный домен CD28 и/или раскрытый в настоящем описании сигнальный домен CD3-дзета).

В одном из вариантов осуществления для лечения рака применяется инфузия лимфоцитов, например инфузия аллогенных лимфоцитов, где инфузия лимфоцитов

10 включает по меньшей мере одну раскрытую в настоящем описании клетку, экспрессирующую CD19 CAR, и необязательно по меньшей мере одну клетку, экспрессирующую CAR, направленную против В-клеточного антигена. В одном из вариантов осуществления для лечения рака применяется инфузия аутологичных лимфоцитов, где инфузия аутологичных лимфоцитов включает по меньшей мере одну

15 клетку, экспрессирующую CD19, и необязательно по меньшей мере одну клетку, экспрессирующую CAR, направленную против В-клеточного антигена.

В одном из вариантов осуществления клетки, экспрессирующие CAR, например Т-клетки, вводят субъекту, которому перед этим были трансплантированы стволовые клетки, например аутологичные стволовые клетки, или субъекту, который получил

20 перед этим дозу мелфалана.

В одном из вариантов осуществления клетки, экспрессирующие молекулу CAR, например раскрытую в настоящем описании молекулу CAR, вводят в комбинации с агентом, который уменьшает один или более побочных эффектов, связанных с введением клеток, экспрессирующих молекулу CAR, или с ингибитором В-клеток, например

25 раскрытым в настоящем описании агентом.

В одном из вариантов осуществления клетки, экспрессирующие молекулу CAR, например раскрытую в настоящем описании молекулу CAR, и ингибитор В-клеток вводят в комбинации с дополнительным агентом, который предназначен для лечения заболевания, связанного с CD19, например раскрытым в настоящем описании

30 дополнительным агентом.

В одном из вариантов осуществления клетки, экспрессирующие молекулу CAR, например раскрытую в настоящем описании молекулу CAR, вводят в дозе и/или режиме дозирования, как раскрыто в настоящем описании.

В одном из вариантов осуществления молекулу CAR вводят в Т-клетки, например,

35 используя *in vitro* транскрипцию, и субъект (например человек) получает начальное введение клеток, содержащих молекулу CAR, и одно или более последующих введений клеток, содержащих молекулу CAR, где одно или более последующих введений осуществляют менее чем через 15 дней, например, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 или 2 дня после предыдущего введения. В одном из вариантов осуществления пациент

40 (например, человека) получает в неделю более одного введения клеток, содержащих молекулу CAR, например 2, 3 или 4 введения клеток, содержащих молекулу CAR, в неделю. В одном из вариантов осуществления субъект (например человек) получает в неделю более одного введения клеток, содержащих молекулу CAR (например, 2, 3 или 4 введения в неделю) (также упоминаемых в настоящем описании как цикл), затем

45 следует неделя без введения клеток, содержащих молекулу CAR, после чего субъект получает одно или более дополнительных введений клеток, содержащих молекулу CAR, (например, более одного введения в неделю клеток, содержащих молекулу CAR). В другом варианте осуществления субъект (например человек) получает более одного

цикла клеток, содержащих молекулу CAR, а время между каждым циклом составляет менее 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4 или 3 дней. В одном из вариантов осуществления клетки, содержащие молекулу CAR, вводят три раза в неделю регулярно через день. В одном из вариантов осуществления клетки, содержащие молекулу CAR, вводят в течение по

5 меньшей мере двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми или более недель.

В одном из вариантов осуществления раскрытая в настоящем описании терапия (например CD20 CAR терапия, CD22 CAR терапия или комбинация ингибитора В-клеток и клеток, экспрессирующих молекулу CD19 CAR, например раскрытую в настоящем описании молекулу CD19 CAR) вводят в качестве первой линии лечения заболевания,

10 например рака, например раскрытого в настоящем описании рака. В другом варианте осуществления раскрытая в настоящем описании терапия (например CD20 CAR терапия, CD22 CAR терапия или комбинация ингибитора В-клеток и клеток, экспрессирующих молекулу CD19 CAR, например раскрытую в настоящем описании молекулу CD19 CAR) вводят в качестве второй, третьей, четвертой линии лечения заболевания, например

15 рака, например раскрытого в настоящем описании рака.

В одном из вариантов осуществления вводят раскрытую в настоящем описании популяцию клеток. В некоторых вариантах осуществления популяцию клеток выделяют или очищают.

В одном из вариантов осуществления способ содержит введение популяции клеток,

20 множество из которых содержат раскрытую в настоящем описании молекулу CAR. В некоторых вариантах осуществления популяция клеток, экспрессирующих CAR, включает смесь клеток, экспрессирующих разные CAR. Например, в одном из вариантов осуществления популяция клеток, экспрессирующих CAR, может включать первую клетку, экспрессирующую CAR, имеющую раскрытый в настоящем описании анти-

25 CD19-связывающий домен, и вторую клетку, экспрессирующую CAR, имеющую другой В-клеточный антигенсвязывающий домен. В вариантах осуществления первая и вторая популяции клеток представляют собой Т-клетки. В вариантах осуществления первая и вторая популяции Т-клеток относятся к одному и тому же изотипу, например, обе являются CD4+ Т-клетками, или обе являются CD8+ Т-клетками. В других вариантах

30 осуществления первая и вторая популяции Т-клеток представляют собой различные изотипы, например, первая популяция содержит CD4+ Т-клетки, а вторая популяция содержит CD8+ Т-клетки. В вариантах осуществления первая и вторая популяции Т-клеток представляют собой типы клеток, описанные в документе WO2012/129514, который включен в настоящее описание во всей своей полноте в виде ссылки. В качестве

35 другого примера, популяция клеток может содержать один тип клеток, который экспрессирует как CAR, имеющий раскрытый в настоящем описании анти-CD19-связывающий домен, так и CAR, имеющий другой В-клеточный антигенсвязывающий домен. В качестве другого примера, популяция клеток может содержать один тип клеток, который экспрессирует CAR, имеющий два или более (например, 2, 3, 4 или 5)

40 В-клеточных антигенсвязывающих домена, например, является биспецифическим CAR, как раскрыто в настоящем описании. В качестве другого примера, популяция клеток, экспрессирующих CAR, может включать первую клетку, экспрессирующую CAR, которая включают анти-CD19-связывающий домен, например как раскрыто в настоящем описании, и вторую клетку, экспрессирующую CAR, которая включают

45 антигенсвязывающий домен к мишени, отличной от CD19 (например, к CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b, CD79a или мезотелину). В одном из вариантов осуществления популяция клеток, экспрессирующих CAR, включает, например, первую клетку, экспрессирующую CAR, которая включают первичный

внутриклеточный сигнальный домен, и вторую тип клетку, экспрессирующую CAR, которая включают вторичный сигнальный домен. В одном из вариантов осуществления популяция клеток, экспрессирующих CAR, включает, например, первую клетку, экспрессирующую CAR, которая включают первый вторичный сигнальный домен, и вторую клетку, экспрессирующую CAR, которая включают вторичный сигнальный домен, отличный от первого вторичного сигнального домена.

В качестве примера, когда первый ингибитор В-клеток является клеткой, экспрессирующей CD19 CAR, а второй ингибитор В-клеток является клеткой, экспрессирующей CD10 CAR, первый CAR и второй CAR могут экспрессироваться одним и тем же типом клеток или разными типами клеток. Например, в некоторых вариантах осуществления клетка, экспрессирующая CD19 CAR, представляет собой CD4+ Т-клетку, а клетка, экспрессирующая CD10 CAR, представляет собой CD8+ Т-клетку, или клетка, экспрессирующая CD19 CAR, представляет собой CD8+ Т-клетку, а клетка, экспрессирующая CD10 CAR, представляет собой CD4+ Т-клетку. В других вариантах осуществления клетка, экспрессирующая CD19 CAR, представляет собой Т-клетку, а клетка, экспрессирующая CD10 CAR, представляет собой NK-клетку, или клетка, экспрессирующая CD19 CAR, является NK-клеткой, а клетка, экспрессирующая CD10 CAR, представляет собой Т-клетку. В других вариантах осуществления обе клетки, клетка, экспрессирующая CD19 CAR, и клетка, экспрессирующая CD10 CAR, являются либо NK-клетками, либо Т-клетками, например обе являются либо CD4+ Т-клетками, либо CD8+ Т-клетками. В других вариантах осуществления одна клетка экспрессирует CD19 CAR и CD10 CAR, и эта клетка представляет собой, например, NK-клетку или Т-клетку, такую как CD4+ Т-клетка или CD8+ Т-клетка. Первый CAR и второй CAR могут содержать одни и те же или разные внутриклеточные сигнальные домены. Например, в некоторых вариантах осуществления CD19 CAR содержит сигнальный домен CD3-дзета, а CD10 CAR содержит костимулирующий домен, например костимулирующий домен 41BB, CD27 или CD28, в то время как в некоторых вариантах осуществления CD19 CAR содержит костимулирующий домен, например костимулирующий домен 41BB, CD27 или CD28, а CD10 CAR содержит сигнальный домен CD3-дзета. В других вариантах осуществления каждый из CD19 CAR и CD10 CAR содержат первичные сигнальные домены одного и того типа, например, сигнальный домен CD3-дзета, при этом CD19 CAR и CD10 CAR содержат разные костимулирующие домены, например: (1) CD19 CAR содержит костимулирующий домен 41BB, а CD10 CAR содержит другой костимулирующий домен, например костимулирующий домен CD27, (2) CD19 CAR содержит костимулирующий домен CD27, а CD10 CAR содержит другой костимулирующий домен, например костимулирующий домен 41BB, (3) CD19 CAR содержит костимулирующий домен 41BB, а CD10 CAR содержит костимулирующий домен CD28, (4) CD19 CAR содержит костимулирующий домен CD28, а CD10 CAR содержит другой костимулирующий домен, например костимулирующий домен 41BB, (5) CD19 CAR содержит костимулирующий домен CD27, а CD10 CAR содержит костимулирующий домен CD28, или (6) CD19 CAR содержит костимулирующий домен CD28, а CD10 CAR содержит костимулирующий домен CD27. В другом варианте осуществления клетка содержит CAR, который содержит как домен, связывающий антиген CD19, так и домен, связывающий антиген CD10, например биспецифическое антитело.

В качестве другого примера, когда первый ингибитор В-клеток является клеткой, экспрессирующей CD19 CAR, а второй ингибитор В-клеток является клеткой, экспрессирующей CD20 CAR, первый CAR и второй CAR могут экспрессироваться

одним и тем же типом клеток или разными типами клеток. Например, в некоторых вариантах осуществления клетка, экспрессирующая CD19 CAR, представляет собой CD4+ Т-клетку, а клетка, экспрессирующая CD20 CAR, представляет собой CD8+ Т-клетку, или клетка, экспрессирующая CD19 CAR, представляет собой CD8+ Т-клетку, а клетка, экспрессирующая CD20 CAR, представляет собой CD4+ Т-клетку. В других вариантах осуществления клетка, экспрессирующая CD19 CAR, представляет собой Т-клетку, а клетка, экспрессирующая CD20 CAR, представляет собой NK-клетку, или клетка, экспрессирующая CD19 CAR, представляет собой NK-клетку, а клетка, экспрессирующая CD20 CAR, представляет собой Т-клетку. В других вариантах осуществления обе клетки, клетка, экспрессирующая CD19 CAR, и клетка, экспрессирующая CD20 CAR, являются либо NK-клетками, либо Т-клетками, например обе являются либо CD4+ Т-клетками, либо CD8+ Т-клетками. В других вариантах осуществления одна клетка экспрессирует CD19 CAR и CD20 CAR, и эта клетка представляет собой, например, NK-клетку или Т-клетку, такую как CD4+ Т-клетка или CD8+ Т-клетка. Первый CAR и второй CAR могут содержать одни и те же или разные внутриклеточные сигнальные домены. Например, в некоторых вариантах осуществления CD19 CAR содержит сигнальный домен CD3-дзета, а CD20 CAR содержит костимулирующий домен, например костимулирующий домен 41BB, CD27 или CD28, тогда как в некоторых вариантах осуществления CD19 CAR содержит костимулирующий домен, например костимулирующий домен 41BB, CD27 или CD28, а CD20 CAR содержит сигнальный домен CD3-дзета. В других вариантах осуществления каждый из CD19 CAR и CD20 CAR содержит первичные сигнальные домены одного и того же типа, например сигнальный домен CD3-дзета, при этом CD19 CAR и CD20 CAR содержат разные костимулирующие домены, например: (1) CD19 CAR содержит костимулирующий домен 41BB, а CD20 CAR содержит другой костимулирующий домен, например костимулирующий домен CD27, (2) CD19 CAR содержит костимулирующий домен CD27, а CD20 CAR содержит другой костимулирующий домен, например костимулирующий домен 41BB, (3) CD19 CAR содержит костимулирующий домен 41BB, а CD20 CAR содержит костимулирующий домен CD28, (4) CD19 CAR содержит костимулирующий домен CD28, а CD20 CAR содержит другой костимулирующий домен, например костимулирующий домен 41BB, (5) CD19 CAR содержит костимулирующий домен CD27, а CD20 CAR содержит костимулирующий домен CD28 или (6) CD19 CAR содержит костимулирующий домен CD28, а CD20 CAR содержит костимулирующий домен CD27. В другом варианте осуществления клетка содержит CAR, который содержит как домен, связывающий антиген CD19, так и домен, связывающий антиген CD20, например биспецифическое антитело.

В качестве другого примера, когда первый ингибитор В-клеток является клеткой, экспрессирующей CD19 CAR, а второй ингибитор В-клеток является клеткой, экспрессирующей CD22 CAR, первый CAR и второй CAR могут экспрессироваться одним и тем же типом клеток или разными типами клеток. Например, в некоторых вариантах осуществления клетка, экспрессирующая CD19 CAR, представляет собой CD4+ Т-клетку, а клетка, экспрессирующая CD22 CAR, представляет собой CD8+ Т-клетку, или клетка, экспрессирующая CD19 CAR, представляет собой CD8+ Т-клетку, а клетка, экспрессирующая CD22 CAR, представляет собой CD4+ Т-клетку. В других вариантах осуществления клетка, экспрессирующая CD19 CAR, представляет собой Т-клетку, а клетка, экспрессирующая CD22 CAR, представляет собой NK-клетку, или клетка, экспрессирующая CD19 CAR, представляет собой NK-клетку, а клетка, экспрессирующая CD22 CAR, представляет собой Т-клетку. В других вариантах

осуществления обе клетки, клетка, экспрессирующая CD19 CAR, и клетка, экспрессирующая CD22 CAR, являются либо NK-клетками, либо Т-клетками, например обе являются либо CD4+ Т-клетками, либо CD8+ Т-клетками. В других вариантах осуществления одна клетка экспрессирует CD19 CAR и CD22 CAR, и эта клетка

5 представляет собой, например, NK-клетку или Т-клетку, такую как CD4+ Т-клетка или CD8+ Т-клетка. Первый CAR и второй CAR могут содержать одни и те же или разные внутриклеточные сигнальные домены. Например, в некоторых вариантах осуществления CD19 CAR содержит сигнальный домен CD3-дзета, а CD22 CAR содержит

10 костимулирующий домен, например костимулирующий домен 41BB, CD27 или CD28, тогда как в некоторых вариантах осуществления CD19 CAR содержит костимулирующий домен, например костимулирующий домен 41BB, CD27 или CD28, а CD22 CAR содержит сигнальный домен CD3-дзета. В других вариантах осуществления каждый из CD19 CAR и CD22 CAR содержат первичные сигнальные домены одного и того же типа, например,

15 костимулирующие домены, например: (1) CD19 CAR содержит костимулирующий домен 41BB, а CD22 CAR содержит другой костимулирующий домен, например костимулирующий домен CD27, (2) CD19 CAR содержит костимулирующий домен CD27, а CD22 CAR содержит другой костимулирующий домен, например костимулирующий домен 41BB, (3) CD19 CAR содержит костимулирующий домен 41BB, а CD22 CAR

20 содержит костимулирующий домен CD28, (4) CD19 CAR содержит костимулирующий домен CD28, а CD22 CAR содержит другой костимулирующий домен, например костимулирующий домен 41BB, (5) CD19 CAR содержит костимулирующий домен CD27, а CD22 CAR содержит костимулирующий домен CD28, или (6) CD19 CAR содержит костимулирующий домен CD28, а CD22 CAR содержит костимулирующий домен CD27.

25 В другом варианте осуществления клетка содержит CAR, который содержит как домен, связывающий антиген CD19, так и домен, связывающий антиген CD22, например биспецифическое антитело.

В качестве другого примера, когда первый ингибитор В-клеток является клеткой, экспрессирующей CD19 CAR, а второй ингибитор В-клеток является клеткой,

30 экспрессирующей CD34 CAR, первый CAR и второй CAR могут экспрессироваться одним и тем же типом клеток или разными типами клеток. Например, в некоторых вариантах осуществления клетка, экспрессирующая CD19 CAR, представляет собой CD4+ Т-клетку, а клетка, экспрессирующая CD34 CAR, представляет собой CD8+ Т-клетку, или клетка, экспрессирующая CD19 CAR, представляет собой CD8+ Т-клетку,

35 а клетка, экспрессирующая CD34 CAR, представляет собой CD4+ Т-клетку. В других вариантах осуществления клетка, экспрессирующая CD19 CAR, представляет собой Т-клетку, а клетка, экспрессирующая CD34 CAR, представляет собой NK-клетку, или клетка, экспрессирующая CD19 CAR, представляет собой NK-клетку, а клетка, экспрессирующая CD34 CAR, представляет собой Т-клетку. В других вариантах

40 осуществления обе клетки, клетка, экспрессирующая CD19 CAR, и клетка, экспрессирующая CD34 CAR, являются либо NK-клетками, либо Т-клетками, например обе являются либо CD4+ Т-клетками, либо CD8+ Т-клетками. В других вариантах осуществления одна клетка экспрессирует CD19 CAR и CD34 CAR, и эта клетка

45 представляет собой, например, NK-клетку или Т-клетку, такую как CD4+ Т-клетка или CD8+ Т-клетка. Первый CAR и второй CAR могут содержать одни и те же или разные внутриклеточные сигнальные домены. Например, в некоторых вариантах осуществления CD19 CAR содержит сигнальный домен CD3-дзета, а CD34 CAR содержит

костимулирующий домен, например костимулирующий домен 41BB, CD27 или CD28,

тогда как в некоторых вариантах осуществления CD19 CAR содержит костимулирующий домен, например костимулирующий домен 41BB, CD27 или CD28, а CD34 CAR содержит сигнальный домен CD3-дзета. В других вариантах осуществления каждый из CD19 CAR и CD34 CAR содержат первичные сигнальные домены одного и того же типа, например, сигнальный домен CD3-дзета, при этом CD19 CAR и CD34 CAR содержат разные костимулирующие домены, например: (1) CD19 CAR содержит костимулирующий домен 41BB, а CD34 CAR содержит другой костимулирующий домен, например костимулирующий домен CD27, (2) CD19 CAR содержит костимулирующий домен CD27, а CD34 CAR содержит другой костимулирующий домен, например костимулирующий домен 41BB, (3) CD19 CAR содержит костимулирующий домен 41BB, а CD34 CAR содержит костимулирующий домен CD28, (4) CD19 CAR содержит костимулирующий домен CD28, а CD34 CAR содержит другой костимулирующий домен, например костимулирующий домен 41BB, (5) CD19 CAR содержит костимулирующий домен CD27, а CD34 CAR содержит костимулирующий домен CD28, или (6) CD19 CAR содержит костимулирующий домен CD28, а CD34 CAR содержит костимулирующий домен CD27. В другом варианте осуществления клетка содержит CAR, который содержит как домен, связывающий антиген CD19, так и домен, связывающий антиген CD34, например биспецифическое антитело.

В качестве другого примера, когда первый ингибитор В-клеток является клеткой, экспрессирующей CD19 CAR, а второй ингибитор В-клеток является клеткой, экспрессирующей CD123 CAR, первый CAR и второй CAR могут экспрессироваться одним и тем же типом клеток или разными типами клеток. Например, в некоторых вариантах осуществления клетка, экспрессирующая CD19 CAR, представляет собой CD4+ Т-клетку, а клетка, экспрессирующая CD123 CAR, представляет собой CD8+ Т-клетку, или клетка, экспрессирующая CD19 CAR, представляет собой CD8+ Т-клетку, а клетка, экспрессирующая CD123 CAR, представляет собой CD4+ Т-клетку. В других вариантах осуществления клетка, экспрессирующая CD19 CAR, представляет собой Т-клетку, а клетка, экспрессирующая CD123 CAR, представляет собой NK-клетку, или клетка, экспрессирующая CD19 CAR, представляет собой NK-клетку, а клетка, экспрессирующая CD123 CAR, представляет собой Т-клетку. В других вариантах осуществления обе клетки, клетка, экспрессирующая CD19 CAR, и клетка, экспрессирующая CD123 CAR, являются либо NK-клетками, либо Т-клетками, например обе являются либо CD4+ Т-клетками, либо CD8+ Т-клетками. В других вариантах осуществления одна клетка экспрессирует CD19 CAR и CD123 CAR, и эта клетка представляет собой, например, NK-клетку или Т-клетку, такую как CD4+ Т-клетка или CD8+ Т-клетка. Первый CAR и второй CAR могут содержать одни и те же или разные внутриклеточные сигнальные домены. Например, в некоторых вариантах осуществления CD19 CAR содержит сигнальный домен CD3-дзета, а CD123 CAR содержит костимулирующий домен, например костимулирующий домен 41BB, CD27 или CD28, тогда как в некоторых вариантах осуществления CD19 CAR содержит костимулирующий домен, например костимулирующий домен 41BB, CD27 или CD28, а CD123 CAR содержит сигнальный домен CD3-дзета. В других вариантах осуществления каждый из CD19 CAR и CD123 CAR содержат первичные сигнальные домены одного и того же типа, например, сигнальный домен CD3-дзета, при этом CD19 CAR и CD123 CAR содержат разные костимулирующие домены, например: (1) CD19 CAR содержит костимулирующий домен 41BB, а CD123 CAR содержит другой костимулирующий домен, например костимулирующий домен CD27, (2) CD19 CAR содержит костимулирующий домен CD27, а CD123 CAR содержит другой костимулирующий домен, например костимулирующий

домен 41BB, (3) CD19 CAR содержит костимулирующий домен 41BB, а CD123 CAR содержит костимулирующий домен CD28, (4) CD19 CAR содержит костимулирующий домен CD28, а CD123 CAR содержит другой костимулирующий домен, например костимулирующий домен 41BB, (5) CD19 CAR содержит костимулирующий домен CD27, а CD123 CAR содержит костимулирующий домен CD28, или (6) CD19 CAR содержит костимулирующий домен CD28, а CD123 CAR содержит костимулирующий домен CD27. В другом варианте осуществления клетка содержит CAR, который содержит как домен, связывающий антиген CD19, так и домен, связывающий антиген CD123, например биспецифическое антитело.

В качестве другого примера, когда первый ингибитор В-клеток является клеткой, экспрессирующей CD19 CAR, а второй ингибитор В-клеток является клеткой, экспрессирующей FLT-3 CAR, первый CAR и второй CAR могут экспрессироваться одним и тем же типом клеток или разными типами клеток. Например, в некоторых вариантах осуществления клетка, экспрессирующая CD19 CAR, представляет собой CD4+ Т-клетку, а клетка, экспрессирующая FLT-3 CAR, представляет собой CD8+ Т-клетку, или клетка, экспрессирующая CD19 CAR, представляет собой CD8+ Т-клетку, а клетка, экспрессирующая FLT-3 CAR, представляет собой CD4+ Т-клетку. В других вариантах осуществления клетка, экспрессирующая CD19 CAR, представляет собой Т-клетку, а клетка, экспрессирующая FLT-3 CAR, представляет собой NK-клетку, или клетка, экспрессирующая CD19 CAR, представляет собой NK-клетку, а клетка, экспрессирующая FLT-3 CAR, представляет собой Т-клетку. В других вариантах осуществления обе клетки, клетка, экспрессирующая CD19 CAR, и клетка, экспрессирующая FLT-3 CAR, являются либо NK-клетками, либо Т-клетками, например обе являются либо CD4+ Т-клетками, либо CD8+ Т-клетками. В других вариантах осуществления одна клетка экспрессирует CD19 CAR и FLT-3 CAR, и эта клетка представляет собой, например, NK-клетку или Т-клетку, такую как CD4+ Т-клетка или CD8+ Т-клетка. Первый CAR и второй CAR могут содержать одни и те же или разные внутриклеточные сигнальные домены. Например, в некоторых вариантах осуществления CD19 CAR содержит сигнальный домен CD3-дзета, а FLT-3 CAR содержит костимулирующий домен, например костимулирующий домен 41BB, CD27 или CD28, тогда как в некоторых вариантах осуществления CD19 CAR содержит костимулирующий домен, например костимулирующий домен 41BB, CD27 или CD28, а FLT-3 CAR содержит сигнальный домен CD3-дзета. В других вариантах осуществления каждый из CD19 CAR и FLT-3 CAR содержат первичные сигнальные домены одного и того же типа, например, сигнальный домен CD3-дзета, при этом CD19 CAR и FLT-3 CAR содержат разные костимулирующие домены, например: (1) CD19 CAR содержит костимулирующий домен 41BB, а FLT-3 CAR содержит другой костимулирующий домен, например костимулирующий домен CD27, (2) CD19 CAR содержит костимулирующий домен CD27, а FLT-3 CAR содержит другой костимулирующий домен, например костимулирующий домен 41BB, (3) CD19 CAR содержит костимулирующий домен 41BB, а FLT-3 CAR содержит костимулирующий домен CD28, (4) CD19 CAR содержит костимулирующий домен CD28, а FLT-3 CAR содержит другой костимулирующий домен, например костимулирующий домен 41BB, (5) CD19 CAR содержит костимулирующий домен CD27, а FLT-3 CAR содержит костимулирующий домен CD28, или (6) CD19 CAR содержит костимулирующий домен CD28, а FLT-3 CAR содержит костимулирующий домен CD27. В другом варианте осуществления клетка содержит CAR, который содержит как домен, связывающий антиген CD19, так и домен, связывающий антиген FLT-3, например биспецифическое антитело.

В качестве другого примера, когда первый ингибитор В-клеток является клеткой, экспрессирующей CD19 CAR, а второй ингибитор В-клеток является клеткой, экспрессирующей ROR1 CAR, первый CAR и второй CAR могут экспрессироваться одним и тем же типом клеток или разными типами клеток. Например, в некоторых вариантах осуществления клетка, экспрессирующая CD19 CAR, представляет собой CD4+ Т-клетку, а клетка, экспрессирующая ROR1 CAR, представляет собой CD8+ Т-клетку, или клетка, экспрессирующая CD19 CAR, представляет собой CD8+ Т-клетку, а клетка, экспрессирующая ROR1 CAR, представляет собой CD4+ Т-клетку. В других вариантах осуществления клетка, экспрессирующая CD19 CAR, представляет собой Т-клетку, а клетка, экспрессирующая ROR1 CAR, представляет собой NK-клетку, или клетка, экспрессирующая CD19 CAR, представляет собой NK-клетку, а клетка, экспрессирующая ROR1 CAR, представляет собой Т-клетку. В других вариантах осуществления обе клетки, клетка, экспрессирующая CD19 CAR, и клетка, экспрессирующая ROR1 CAR, являются либо NK-клетками, либо Т-клетками, например обе являются либо CD4+ Т-клетками, либо CD8+ Т-клетками. В других вариантах осуществления одна клетка экспрессирует CD19 CAR и ROR1 CAR, и эта клетка представляет собой, например, NK-клетку или Т-клетку, такую как CD4+ Т-клетка или CD8+ Т-клетка. Первый CAR и второй CAR могут содержать одни и те же или разные внутриклеточные сигнальные домены. Например, в некоторых вариантах осуществления CD19 CAR содержит сигнальный домен CD3-дзета, а ROR1 CAR содержит костимулирующий домен, например костимулирующий домен 41BB, CD27 или CD28, тогда как в некоторых вариантах осуществления CD19 CAR содержит костимулирующий домен, например костимулирующий домен 41BB, CD27 или CD28, а ROR1 CAR содержит сигнальный домен CD3-дзета. В других вариантах осуществления каждый из CD19 CAR и ROR1 CAR содержат первичные сигнальные домены одного и того же типа, например сигнальный домен CD3-дзета, при этом CD19 CAR и ROR1 CAR содержат разные костимулирующие домены, например: (1) CD19 CAR содержит костимулирующий домен 41BB, а ROR1 CAR содержит другой костимулирующий домен, например костимулирующий домен CD27, (2) CD19 CAR содержит костимулирующий домен CD27, а ROR1 CAR содержит другой костимулирующий домен, например костимулирующий домен 41BB, (3) CD19 CAR содержит костимулирующий домен 41BB, а ROR1 CAR содержит костимулирующий домен CD28, (4) CD19 CAR содержит костимулирующий домен CD28, а ROR1 CAR содержит другой костимулирующий домен, например костимулирующий домен 41BB, (5) CD19 CAR содержит костимулирующий домен CD27, а ROR1 CAR содержит костимулирующий домен CD28, или (6) CD19 CAR содержит костимулирующий домен CD28, а ROR1 CAR содержит костимулирующий домен CD27. В другом варианте осуществления клетка содержит CAR, который содержит как домен, связывающий антиген CD19, так и домен, связывающий антиген ROR1, например биспецифическое антитело.

В более общем случае, когда первый ингибитор В-клеток содержит CD19 CAR, и существует второй ингибитор В-клеток, например, который содержит второй CAR, то первый CAR и второй ингибитор В-клеток могут экспрессироваться одним и тем же типом клеток или разными типами клеток. Например, в некоторых вариантах осуществления клетка, экспрессирующая CD19 CAR, представляет собой CD4+ Т-клетку, а клетка, экспрессирующая второй ингибитор В-клеток, представляет собой CD8+ Т-клетку, или клетка, экспрессирующая CD19 CAR, представляет собой CD8+ Т-клетку, а клетка, экспрессирующая второй ингибитор В-клеток, представляет собой CD4+ Т-клетку. В других вариантах осуществления клетка, экспрессирующая CD19 CAR,

представляет собой Т-клетку, а клетка, экспрессирующая второй ингибитор В-клеток, представляет собой НК-клетку, или клетка, экспрессирующая CD19 CAR, представляет собой НК-клетку, а клетка, экспрессирующая второй ингибитор В-клеток, представляет собой Т-клетку. В других вариантах осуществления клетка, экспрессирующая CD19 CAR, и клетка, экспрессирующая второй ингибитор В-клеток, обе являются либо НК-клетками, либо Т-клетками, например обе являются либо CD4+ Т-клетками, либо CD8+ Т-клетками. В других вариантах осуществления одна клетка экспрессирует CD19 CAR и второй ингибитор В-клеток, и эта клетка представляет собой, например, НК-клетку или Т-клетку, такую как CD4+ Т-клетка или CD8+ Т-клетка. Первый CAR и второй CAR могут содержать одни и те же или разные внутриклеточные сигнальные домены. Например, в некоторых вариантах осуществления CD19 CAR содержит сигнальный домен CD3-дзета, а второй ингибитор В-клеток (или CAR) содержит могут костимулирующий домен, например костимулирующий домен 41BB, CD27 или CD28, тогда как в некоторых вариантах осуществления CD19 CAR содержит костимулирующий домен, например костимулирующий домен 41BB, CD27 или CD28, а второй ингибитор В-клеток (или второй CAR) содержит сигнальный домен CD3-дзета. В других вариантах осуществления каждый из CD19 CAR и второй ингибитор В-клеток (или второй CAR) содержат первичные сигнальные домены одного и того же типа, например, сигнальный домен CD3-дзета, при этом CD19 CAR и второй ингибитор В-клеток содержат разные костимулирующие домены, например: (1) CD19 CAR содержит костимулирующий домен 41BB, а второй ингибитор В-клеток (или второй CAR) содержит другой костимулирующий домен, например костимулирующий домен CD27, (2) CD19 CAR содержит костимулирующий домен CD27, а второй ингибитор В-клеток (или второй CAR) содержит другой костимулирующий домен, например костимулирующий домен 41BB, (3) CD19 CAR содержит костимулирующий домен 41BB, а второй ингибитор В-клеток (или второй CAR) содержит костимулирующий домен CD28, (4) CD19 CAR содержит костимулирующий домен CD28, а второй ингибитор В-клеток (или второй CAR) содержит другой костимулирующий домен, например костимулирующий домен 41BB, (5) CD19 CAR содержит костимулирующий домен CD27, а второй ингибитор В-клеток (или второй CAR) содержит костимулирующий домен CD28, или (6) CD19 CAR содержит костимулирующий домен CD28, а второй ингибитор В-клеток (или второй CAR) содержит костимулирующий домен CD27. В другом варианте осуществления клетка содержит CAR, который содержит как домен, связывающий антиген CD19, так и антигенсвязывающий домен, направленный на второй антиген, например биспецифическое антитело.

В одном из вариантов осуществления костимулирующий домен 4-1BB содержит последовательность SEQ ID NO: 16. В одном из вариантов осуществления костимулирующий домен 4-1BB содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации (например, замены), но не более 20, 10 или 5 модификаций (например, замен) аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 16, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 16. В одном из вариантов осуществления костимулирующий домен 4-1BB кодируется нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 60 или последовательностью, имеющей 95-99% идентичности с ней.

В одном из вариантов осуществления костимулирующий домен CD27 содержит последовательность SEQ ID NO: 16. В одном из вариантов осуществления костимулирующий домен CD27 содержит аминокислотную последовательность,

имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации (например, замены), но не более 20, 10 или 5 модификаций (например, замен) аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 16, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 16. В одном из вариантов осуществления костимулирующий домен CD27 кодируется нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 17 или последовательностью, имеющей 95-99% идентичности с ней.

В одном из вариантов осуществления костимулирующий домен CD28 содержит последовательность SEQ ID NO: 1317. В одном из вариантов осуществления костимулирующий домен CD28 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации (например, замены), но не более 20, 10 или 5 модификаций (например, замен) аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1317, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 1317. В одном из вариантов осуществления костимулирующий домен CD28 кодируется нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 1318 или последовательностью, имеющей 95-99% идентичности с ней.

В одном из вариантов осуществления костимулирующий домен ICOS дикого типа содержит последовательность SEQ ID NO: 1319. В одном из вариантов осуществления костимулирующий домен ICOS дикого типа содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации (например, замены), но не более 20, 10 или 5 модификаций (например, замен) аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1319, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 1319. В одном из вариантов осуществления костимулирующий домен ICOS дикого типа кодируется нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 1320 или последовательностью, имеющей 95-99% идентичности с ней.

В одном из вариантов осуществления костимулирующий домен Y-F мутантного ICOS содержит последовательность SEQ ID NO: 1321. В одном из вариантов осуществления костимулирующий домен Y-F мутантного ICOS содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации (например, замены), но не более 20, 10 или 5 модификаций (например, замен) аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1321, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 1321. В одном из вариантов осуществления костимулирующий домен Y-F мутантного ICOS кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты, имеющей 95-99% идентичности с последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 1320 (где SEQ ID NO: 1320 кодирует ICOS дикого типа).

В вариантах осуществления первичный сигнальный домен содержит функциональный сигнальный домен CD3-дзета. В вариантах осуществления функциональный сигнальный домен CD3-дзета содержит SEQ ID NO: 17 (мутантный CD3-дзета) или SEQ ID NO: 43 (CD3-дзета дикого типа человека).

В одном из вариантов осуществления способ содержит введение популяции клеток, в которой по меньшей мере одна клетка в популяции экспрессирует CAR, например, имеющий раскрытый в настоящем описании анти-CD19 домен, и агента, который усиливает активность клеток, экспрессирующих CAR, например, второй клетки, экспрессирующей агент, который усиливает активность клеток, экспрессирующих CAR. Например, в одном из вариантов осуществления этот агент может представлять собой

агент, который подавляет действие ингибирующей иммунной молекулы. Примеры ингибирующих иммунных молекул включают PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, CEACAM (например, CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и TGFR бета. В одном из вариантов осуществления агент, который

5 подавляет ингибирующую иммунную молекулу, содержит первый полипептид, например ингибирующую молекулу, связанную со вторым полипептидом, который обеспечивает положительный сигнал в клетке, например раскрытый в настоящем описании внутриклеточный сигнальный домен. В одном из вариантов осуществления агент

10 содержит первый полипептид, например ингибирующую иммунную молекулу, такую как PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, CEACAM (например, CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 или TGFR бета, или фрагмент любого из них (например, по меньшей мере часть внеклеточного домена любого из них), и второй полипептид, который является раскрытым в настоящем описании внутриклеточным сигнальным доменом (например, содержащим

15 костимулирующий домен (например, 41BB, CD27 или CD28, например как раскрыто в настоящем описании) и/или первичный сигнальный домен (например раскрытый в настоящем описании сигнальный домен CD3-дзета). В одном из вариантов осуществления агент содержит первый полипептид PD1 или его фрагмент (например, по меньшей мере часть внеклеточного домена PD1) и второй полипептид раскрытого

20 в настоящем описании внутриклеточного сигнального домена, (например, раскрытого в настоящем описании сигнального домена CD28 и/или раскрытого в настоящем описании сигнального домена CD3-дзета).

В одном из вариантов осуществления ингибитор В-клеток содержит ингибитор одного или более из: CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, FLT-3 или ROR1. В одном из

25 вариантов осуществления ингибитор В-клеток содержит эффективное количество одной или более клеток, которые экспрессируют молекулу CAR, которая связывает один или более из: CD10, CD20, CD22, CD34, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a. В одном из вариантов осуществления ингибитор В-клеток содержит CD123 CAR. В одном из вариантов осуществления ингибитор В-клеток содержит одну или более клеток,

30 экспрессирующих молекулу CAR, которая связывает CD123. В одном из вариантов осуществления данное заболевание представляет собой CD19-отрицательный рак, например, CD19-отрицательный рецидивный рак. В варианте осуществления клетку, экспрессирующую CD19 CAR, вводят одновременно, до или после введения одного или более ингибиторов В-клеток.

В одном из вариантов осуществления способ дополнительно содержит введение ингибитора CD19, например, клетки экспрессирующей CD19 CAR. В одном из вариантов осуществления ингибитор CD19 содержит CD19 CAR, а ингибитор В-клеток содержит CD123 CAR. В одном из вариантов осуществления CD19 CAR или CD123 CAR содержит

40 разделенный внутриклеточный сигнальный домен такой, что полная активация клетки, например популяции иммунных эффекторных клеток, происходит, когда оба, CD19 CAR и CD123 CAR, связываются с клеткой-мишенью, например, целевой CD19+ CD123+ клеткой (например, В-ALL бластной клеткой), по сравнению с активацией, когда CD19 CAR и CD123 CAR связываются с клеткой-мишенью, экспрессирующей один из CD19 или CD123 (например, гемопоэтической стволовой клеткой). В одном из вариантов

45 осуществления CD123 CAR содержит сигнальный домен 4-1BB, а CD19 CAR содержит сигнальный домен CD3-дзета. В одном из вариантов осуществления CD123 CAR содержит костимулирующий домен, например сигнальный домен 4-1BB, а CD19 CAR содержит первичный сигнальный домен, например сигнальный домен CD3-дзета. В одном из

вариантов осуществления CD123 CAR содержит первичный сигнальный домен, например сигнальный домен CD3-дзета, а CD19 CAR содержит костимулирующий домен, например сигнальный домен 4-1BB. В одном из вариантов осуществления ингибитор В-клеток содержит CAR (например CAR, направленный против CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a), который содержит костимулирующий домен, а CD19 CAR содержит первичный сигнальный домен. В одном из вариантов осуществления ингибитор В-клеток содержит CAR (например, CAR, направленный против CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a), который содержит первичный сигнальный домен, а CD19 CAR содержит костимулирующий домен. В одном из вариантов осуществления ингибитор В-клеток содержит одну или более клеток, экспрессирующих молекулу CAR, которая связывает CD123, причем клетки, экспрессирующие CD19 CAR, вводят одновременно с ингибитором В-клеток. В одном из вариантов осуществления CD123 CAR содержит сигнальный домен 4-1BB, а CD19 CAR содержит сигнальный домен CD3-дзета.

В одном из вариантов осуществления способ дополнительно содержит трансплантацию млекопитающему клеток, например гемопоэтических стволовых клеток или костного мозга.

В другом аспекте изобретение относится к раскрытой в настоящем описании клетке, экспрессирующей молекулу CAR, например молекулу CD19 CAR, для использования в качестве лекарственного средства в комбинации с ингибитором В-клеток, например раскрытым в настоящем описании ингибитором В-клеток. В другом аспекте изобретение относится к раскрытому в настоящем описании ингибитору В-клеток для использования в качестве лекарственного средства в комбинации с клеткой, экспрессирующей молекулу CAR, например раскрытую в настоящем описании молекулу CD19 CAR.

В другом аспекте изобретение относится к раскрытой в настоящем описании клетке, экспрессирующей молекулу CAR, например молекулу CD19 CAR, для использования в комбинации с ингибитором В-клеток, например раскрытым в настоящем описании ингибитором В-клеток, в лечении заболевания, при котором наблюдается экспрессия CD19. В другом аспекте изобретение относится к раскрытому в настоящем описании ингибитору В-клеток для использования в комбинации с раскрытой в настоящем описании клеткой, экспрессирующей молекулу CAR, например, молекулу CD19 CAR, в лечении заболевания, при котором наблюдается экспрессия CD19. В другом аспекте изобретение относится к раскрытой в настоящем описании клетке, экспрессирующей молекулу CAR, например, молекулу CD19 CAR, для использования в комбинации с ингибитором В-клеток, например раскрытым в настоящем описании ингибитором В-клеток, в лечении рака, например раскрытого в настоящем описании рака.

В одном из вариантов осуществления способ содержит введение популяции клеток, в которой по меньшей мере одна клетка в популяции экспрессирует раскрытый в настоящем описании терапевтический агент (например, CD20 CAR, CD22 CAR или CAR, имеющий раскрытый в настоящем описании анти-CD19 домен, в комбинации с ингибитором В-клеток) и агента, который усиливает активность клеток, экспрессирующих CAR, где агент представляет собой цитокин, например IL-7, IL-15, IL-21 или их комбинацию. Цитокин может быть доставлен в комбинации, например, одновременно или сразу после введения клетки(клеток), экспрессирующей CAR.

Альтернативно, цитокин может быть доставлен через некоторый продолжительный промежуток времени после введения клетки(клеток), экспрессирующей CAR, например, после оценки ответа у субъекта на введение клетки(клеток), экспрессирующей CAR. Также предлагаются соответствующие композиции для применения и способы получения

лекарственного средства.

В одном из вариантов осуществления раскрытые в настоящем описании клетки (например, клетки, экспрессирующие молекулу CD20 CAR, клетки, экспрессирующие молекулу CD22 CAR, или клетки, экспрессирующие молекулу CD19 CAR, например раскрытую в настоящем описании молекулу CD19 CAR, комбинацию с ингибитором В-клеток) вводят в комбинации с агентом, который повышает эффективность клетки, экспрессирующей молекулу CAR, или одного из ингибиторов, например раскрытым в настоящем описании агентом.

В одном из вариантов осуществления раскрытые в настоящем описании клетки (например, клетки, экспрессирующие молекулу CD20 CAR, клетки, экспрессирующие молекулу CD22 CAR, или молекулу, экспрессирующую CD19 CAR, например раскрытую в настоящем описании молекулу CD19 CAR, в комбинации с ингибитором В-клеток) вводят в комбинации с агентом, который ослабляет один или более побочных эффектов, связанных с введением клетки, экспрессирующей молекулу CAR, или одного из ингибиторов, например раскрытым в настоящем описании агентом.

В одном из вариантов осуществления клетки, экспрессирующие молекулу CD19 CAR, например раскрытую в настоящем описании молекулу CD19 CAR, вводят в комбинации с ингибитором В-клеток и агентом, который лечит лимфому Ходжкина, например раскрытым в настоящем описании агентом.

В некоторых аспектах раскрытия представлен способ лечения пациента без ответа, пациента с частичным ответом или пациента с рецидивом на ингибитор CD19, например терапевтический агент CD19 CAR, где способ лечения содержит введение пациенту ингибитора В-клеток, например раскрытого в настоящем описании ингибитора В-клеток, например ингибитора одного или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или всех) CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a. В вариантах осуществления ингибитор В-клеток представляет собой клетку, экспрессирующую CAR (например, Т-клетку или NK-клетку), которая является ингибитором одного или более (например, 2, 3, 4, 5, 6 или всех) CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1. В вариантах осуществления пациент имеет или идентифицирован как имеющий CD19-отрицательную раковую клетку и раковую клетку, которая является положительной по отношению к одному или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или всем) CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a. В вариантах осуществления способ дополнительно содержит введение пациенту ингибитора В-клеток, по отношению к которому раковая клетка является положительной, например, ингибитора одного или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или всех) CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a, по отношению к которым раковая клетка является положительной. В вариантах осуществления способ дополнительно содержит один или оба этапа определения, содержит ли пациент CD19-отрицательную раковую клетку, и определения, содержит ли пациент раковую клетку, которая является положительной по отношению к одному или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или всем) CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a. В вариантах осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий популяцию опухолевых или раковых клеток, которые по результатам теста являются отрицательными по отношению к экспрессии CD19, измеренной по интенсивности связывания с анти-CD19 антителом, например антителом с той же специфичностью, характерной для любой из молекул CAR, приведенной в таблице 2 или таблице 3.

В другом аспекте изобретение относится к композиции, содержащей клетку, экспрессирующую молекулу химерного антигенного рецептора (CAR), которая связывает

CD19, в комбинации с ингибитором В-клеток, например, ингибитором В-клеток, выбранным из ингибитора CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a или их комбинации. Клетка, экспрессирующая CAR, и ингибитор В-клеток могут присутствовать в виде единичной дозы или в виде двух или более дозированных форм.

В одном из вариантов осуществления композиция представляет собой фармацевтически приемлемую композицию.

В вариантах осуществления раскрытые в настоящем описании композиции (например, нуклеиновые кислоты, векторы или клетки) предназначены для использования в качестве лекарственного средства.

В вариантах осуществления раскрытые в настоящем описании композиции используются для лечения заболевания, связанного с экспрессией В-клеточного антигена (например, CD19), например, лейкемии или В-клеточной лимфомы.

ИНГИБИТОРЫ CD19

В вариантах осуществления ингибитор CD19 представляет собой малую молекулу, антитело, фрагмент антитела или клеточную терапию.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD19 (например, клеточная терапия или антитело) вводят в комбинации или присутствуют в композиции вместе с ингибитором В-клеток, например, одним или более ингибиторами CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a.

В одном из вариантов осуществления клетка экспрессирует молекулу CAR, содержащую анти-CD19-связывающий домен (например, мышинное или гуманизированное антитело или фрагмент антитела, который специфически связывается с CD19), трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен (например, внутриклеточный сигнальный домен, содержащий костимулирующий домен и/или первичный сигнальный домен). В одном из вариантов осуществления CAR содержит антитело или фрагмент антитела, который включает раскрытый в настоящем описании анти-CD19-связывающий домен (например, мышинное или гуманизированное антитело или фрагмент антитела, который специфически связывается с CD19, как раскрыто в настоящем описании), раскрытый в настоящем описании трансмембранный домен и раскрытый в настоящем описании внутриклеточный сигнальный домен (например, внутриклеточный сигнальный домен, содержащий костимулирующий домен и/или первичный сигнальный домен, раскрытый в настоящем описании).

В одном из вариантов осуществления молекула CAR содержит анти-CD19-связывающий домен, содержащий одну или более (например, все три) из: определяющей комплементарность области 1 легкой цепи (LC CDR1), определяющей комплементарность области 2 легкой цепи (LC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 легкой цепи (LC CDR3) раскрытого в настоящем описании анти-CD19-связывающего домена, и одну или более (например, всех три) из: определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HC CDR1), определяющей комплементарность области 2 тяжелой цепи (HC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (HC CDR3) раскрытого в настоящем описании анти-CD19-связывающего домена, например анти-CD19-связывающего домена, содержащего одну или более, например все три, LC-CDR и одну или более, например все три, HC CDR. В одном из вариантов осуществления анти-CD19-связывающий домен содержит одну или более (например, все три) из: определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HC CDR1), определяющей комплементарность области 2 цепи тяжелой цепи (HC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи

(НС CDR3) раскрытого в настоящем описании анти-CD19-связывающего домена, например анти-CD19-связывающий домен имеет две переменные области тяжелой цепи, каждая из которых содержит раскрытые в настоящем описании НС CDR1, НС CDR2 и НС CDR3. В одном из вариантов осуществления связывающий домен анти-CD19

5 содержит раскрытую в настоящем описании (например, в **таблице 3**) переменную область мышиной легкой цепи и/или раскрытую в настоящем описании (например, в **таблице 3**) переменную область мышиной тяжелой цепи. В одном из вариантов осуществления анти-CD19-связывающий домен представляет собой scFv, содержащий мышиную легкую цепь и мышиную тяжелую цепь аминокислотной последовательности,

10 приведенной в **таблице 3**. В одном из вариантов осуществления анти-CD19-связывающий домен (например, scFv) содержит: переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации (например, замены), но не более 30, 20 или 10 модификаций (например, замен) аминокислотной последовательности переменной области легкой цепи,

15 представленной в **таблице 3**, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в **таблице 3**; и/или переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации (например, замены), но не более 30, 20 или 10 модификаций (например, замен) аминокислотной последовательности

20 переменной области тяжелой цепи, представленной в **таблице 3**, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в **таблице 3**. В одном из вариантов осуществления анти-CD19-связывающий домен содержит последовательность SEQ ID NO: 59 или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с ней. В одном из вариантов

25 осуществления анти-CD19-связывающий домен представляет собой scFv, а переменная область легкой цепи, содержащая раскрытую в настоящем описании, например в **таблице 3**, аминокислотную последовательность, присоединена к переменной области тяжелой цепи, содержащей раскрытую в настоящем описании аминокислотную последовательность, например в **таблице 3**, через линкер, например раскрытый в

30 настоящем описании линкер. В одном из вариантов осуществления анти-CD19-связывающий домен включает (Gly₄-Ser)_n-линкер, где n равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6, например, 3 или 4 (SEQ ID NO: 53). Переменная область легкой цепи и переменная область тяжелой цепи scFv могут находиться, например, в любой из следующих ориентаций: переменная область легкой цепи-линкер-переменная область тяжелой цепи или

35 переменная область тяжелой цепи-линкер-переменная область легкой цепи.

В одном из вариантов осуществления молекула CAR содержит гуманизированный анти-CD19-связывающий домен, который включает одну или более (например, все три) из: определяющей комплементарность области 1 легкой цепи (LC CDR1), определяющей комплементарность области 2 легкой цепи (LC CDR2) и определяющей

40 комплементарность области 3 легкой цепи (LC CDR3) раскрытого в настоящем описании гуманизированного анти-CD19-связывающего домена, и одну или более (например, все три) из: определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (НС CDR1), определяющей комплементарность области 2 тяжелой цепи (НС CDR2) и определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (НС CDR3) раскрытого в настоящем

45 описании гуманизированного анти-CD19-связывающего домена, например гуманизированного анти-CD19-связывающего домена, содержащего одну или более, например все три, LCR CD и одну или более, например все три, НС CDR. В одном из вариантов осуществления гуманизированный анти-CD19-связывающий домен содержит

по меньшей мере HC CDR2. В одном из вариантов осуществления гуманизированный анти-CD19-связывающий домен содержит одну или более (например, все три) из: определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HC CDR1), определяющей комплементарность области 2 тяжелой цепи (HC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (HC CDR3) раскрытого в настоящем описании гуманизированного анти-CD19-связывающего домена, например, гуманизированный анти-CD19-связывающий домен имеет две переменные области тяжелой цепи, каждая из которых содержит раскрытые в настоящем описании HC CDR1, HC CDR2 и HC CDR3. В одном из вариантов осуществления гуманизированный анти-CD19-связывающий домен содержит по меньшей мере HC CDR2. В одном из вариантов осуществления переменная область легкой цепи содержит одну, две, три или все четыре каркасные области последовательности зародышевой линии VK3_L25. В одном из вариантов осуществления переменная область легкой цепи имеет модификацию (например, замену, например замену одной или более аминокислот, находящихся в соответствующем положении в переменной области мышиной легкой цепи SEQ ID NO: 58, например замену в одном или более положениях 71 и 87). В одном из вариантов осуществления переменная область тяжелой цепи содержит одну, две, три или все четыре каркасные области последовательности зародышевой линии VH4_4-59. В одном из вариантов осуществления переменная область тяжелой цепи имеет модификацию (например, замену, например замену одной или более аминокислот, находящихся в соответствующем положении в переменной области мышиной тяжелой цепи SEQ ID NO: 58, например замену в одном или более положениях 71, 73 и 78). В одном из вариантов осуществления гуманизированный анти-CD19-связывающий домен содержит раскрытую в настоящем описании (например, в **таблице 2**) переменную область легкой цепи и/или раскрытую в настоящем описании (например, в **таблице 2**) переменную область тяжелой цепи. В одном из вариантов осуществления гуманизированный анти-CD19-связывающий домен представляет собой scFv, содержащий легкую цепь и тяжелую цепь аминокислотной последовательности из **таблицы 2**. В одном из вариантов осуществления гуманизированный анти-CD19-связывающий домен (например, scFv) содержит: переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации (например, замены), но не более 30, 20 или 10 модификаций (например, замен) аминокислотной последовательности переменной области легкой цепи, представленной в **таблице 2**, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в **таблице 2**; и/или переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации (например, замены), но не более 30, 20 или 10 модификаций (например, замен) аминокислотной последовательности переменной области тяжелой цепи, представленной в **таблице 2**, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в **таблице 2**. В одном из вариантов осуществления гуманизированный анти-CD19-связывающий домен содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11 и SEQ ID NO: 12, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с ними. В одном из вариантов осуществления гуманизированный анти-CD19-связывающий домен представляет собой scFv, и переменная область легкой цепи, содержащая раскрытую в настоящем описании, например в **таблице 2**, аминокислотную последовательность, присоединена

к вариабельной области тяжелой цепи, содержащей раскрытую в настоящем описании, например в **таблице 2**, аминокислотную последовательность, через линкер, например раскрытый в настоящем описании линкер. В одном из вариантов осуществления гуманизированный анти-CD19-связывающий домен включает (Gly₄-Ser)_n-линкер, где

5 n равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6, например, 3 или 4 (SEQ ID NO: 53). Вариабельная область легкой цепи и вариабельная область тяжелой цепи scFv могут находиться, например, в любой из следующих ориентаций: вариабельная область легкой цепи-линкер-вариабельная область тяжелой цепи или вариабельная область тяжелой цепи-линкер-вариабельная область легкой цепи.

10 В одном из вариантов осуществления молекула CAR содержит анти-CD19-связывающий домен, который включает одну или более (например, 2, 3, 4, 5 или 6) из: LC CDR1, LC CDR2, LC CDR3, HC CDR1, HC CDR2 и HC CDR3 из конструкций, приведенных в **таблицах 4 и 5**, например, murine_CART19, humanized_CART19 a, humanized_CART19 b или humanized_CART19 c.

15 В одном из вариантов осуществления молекула CAR содержит лидерную последовательность, например раскрытую в настоящем описании лидерную последовательность, например лидерную последовательность SEQ ID NO: 13 или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с ней; раскрытый в настоящем описании анти-CD19-связывающий домен, например анти-CD19-связывающий домен,

20 содержащий раскрытые в настоящем описании LC CDR1, LC CDR2, LC CDR3, HC CDR1, HC CDR2 и HC CDR3, например мышинный анти-CD19-связывающий домен, приведенный в **таблице 2**, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с ней; шарнирную область, например, раскрытую в настоящем описании шарнирную область, например шарнирную

25 область SEQ ID NO: 14 или последовательности, имеющей 95-99% идентичности с ней; трансмембранный домен, например, раскрытый в настоящем описании трансмембранный домен, например трансмембранный домен, имеющий последовательность SEQ ID NO: 15 или последовательность, имеющую 95-99%

30 идентичности с ней; внутриклеточный сигнальный домен, например раскрытый в настоящем описании внутриклеточный сигнальный домен (например внутриклеточный сигнальный домен, содержащий костимулирующий домен и/или первичный сигнальный домен). В одном из вариантов осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит костимулирующий домен, например раскрытый в настоящем описании костимулирующий домен, например, костимулирующий домен 4-1BB, имеющий

35 последовательность SEQ ID NO: 16 или SEQ ID NO: 51 или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с ними, и/или первичный сигнальный домен, например, раскрытый в настоящем описании первичный сигнальный домен, например стимулирующий домен CD3-дзета, имеющий последовательность SEQ ID NO: 17 или SEQ ID NO: 43 или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с ними.

40 В одном из вариантов осуществления молекула CAR содержит (например, состоит из) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41 или SEQ ID NO: 42 или аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, одну, две, три,

45 четыре, пять, 10, 15, 20 или 30 модификаций (например, замен), но не более 60, 50 или 40 модификаций (например, замен) аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41

или SEQ ID NO: 42 или аминокислотную последовательность, имеющую 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41 или SEQ ID NO: 42.

Настоящее изобретение в целом, в некоторых аспектах, относится к использованию клеток, например Т-клеток или природных клеток-киллеров (NK), созданных для экспрессии CAR, в комбинации с одним или более ингибиторами В-клеток для лечения заболевания, связанного с экспрессией белка кластера дифференцировки 19 (CD19). В некоторых вариантах осуществления ингибитор В-клеток является ингибитором одного или более из: CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD19 содержит молекулу антитела, например раскрытую в настоящем описании молекулу антитела, имеющую раскрытую в настоящем описании CD19-связывающую последовательность. Например, молекула антитела может содержать CDR или VH и VL, приведенные в любой из таблиц 2, 3, 4 и 5, или гомологичные им последовательности, например, имеющие 95-99% идентичности с ними. Молекула антитела может содержать CD19-связывающую область, имеющую последовательность, описанную в этом разделе, например в контексте CAR.

В вариантах осуществления ингибитор В-клеток выбирают из ингибирующей нуклеиновой кислоты, растворимого лиганда, антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, CAR или клетки, экспрессирующей CAR, которая связывается с одним или более В-клеточными антигенами, например одним или более из: CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a.

CD20-СВЯЗЫВАЮЩИЕ ДОМЕНЫ И ИНГИБИТОРЫ CD20

В некоторых аспектах настоящего раскрытия представлен ингибитор CD20 или CD20-связывающий домен, например раскрытые в настоящем описании ингибитор CD20 или CD20-связывающий домен. В раскрытии также представлена нуклеиновая кислота, кодирующая CD20-связывающий домен, например, кодирующая CAR, содержащий CD20-связывающий домен. Композиция также может содержать второй агент, например, клетку, экспрессирующую анти-CD19 CAR или CD19-связывающий домен. Агенты могут быть, например, кодированы одной нуклеиновой кислотой или различными нуклеиновыми кислотами.

В некоторых аспектах ингибитор CD20 или CD20-связывающий домен вводят в виде монотерапии. В некоторых аспектах ингибитор CD20 или CD20-связывающий домен вводят в комбинации со вторым агентом, таким как клетка, экспрессирующая анти-CD19 CAR.

Ингибитор CD20 может представлять собой, например, малую молекулу, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, CAR или клетку, экспрессирующую CAR. В одном из вариантов осуществления ингибитор CD20 представляет собой анти-CD20 антитело или его фрагмент. В одном из вариантов осуществления антитело является моноспецифическим антителом, а в другом варианте осуществления антитело является биспецифическим антителом. В одном из вариантов осуществления ингибитор CD20 представляет собой химерное мышиное/человеческое моноклональное антитело, например ритуксимаб. В одном из вариантов осуществления ингибитор CD20 представляет собой человеческое моноклональное антитело, такое как офатумумаб. В одном из вариантов осуществления ингибитор CD20 представляет собой гуманизированное антитело, такое как окрелизумаб, велтузумаб, обинутузумаб,

окаратузумаб или PRO131921 (Genentech). В одном из вариантов осуществления ингибитор CD20 представляет собой слитый белок, содержащий часть анти-CD20-антитела, такую как TRU-015 (Trubion Pharmaceuticals).

В одном из вариантов осуществления ингибитор CD20 представляет собой клетку, экспрессирующую анти-CD20, например CD20 CART, или NK-клетку, экспрессирующую CD20.

В некоторых вариантах осуществления CD20 CAR содержит необязательную лидерную последовательность (например, необязательную раскрытую в настоящем описании лидерную последовательность), внеклеточный антигенсвязывающий домен, шарнир (например, раскрытый в настоящем описании шарнир), трансмембранный домен (например, раскрытый в настоящем описании трансмембранный домен) и внутриклеточный стимулирующий домен (например, раскрытый в настоящем описании внутриклеточный стимулирующий домен). В одном из вариантов осуществления иллюстративная конструкция CD20 CAR содержит необязательную лидерную последовательность (например, раскрытую в настоящем описании лидерную последовательность), внеклеточный антигенсвязывающий домен, шарнир, трансмембранный домен, внутриклеточный костимулирующий домен (например, раскрытый в настоящем описании внутриклеточный костимулирующий домен) и внутриклеточный стимулирующий домен.

В одном из вариантов осуществления CD20-связывающий домен содержит одну или более (например, все три) из: определяющей комплементарность области 1 легкой цепи (LC CDR1), определяющей комплементарность области 2 легкой цепи (LC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 легкой цепи (LC CDR3) раскрытого в настоящем описании CD20-связывающего домена, и/или одну или более (например, всех три) из: определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HC CDR1), определяющей комплементарность области 2 тяжелой цепи (HC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (HC CDR3) раскрытого в настоящем описании CD20-связывающего домена, например CD20-связывающего домена, содержащего одну или более, например все три, LC-CDR и одну или более, например все три, HC CDR. Эти CDR могут быть, например, CDR, представленными в **таблицах 12A, 12B и/или таблице 13**. В одном из вариантов осуществления CD20-связывающий домен содержит одну или более (например, все три) из: определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HC CDR1), определяющей комплементарность области 2 цепи тяжелой цепи (HC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (HC CDR3) раскрытого в настоящем описании CD20-связывающего домена, например CD20-связывающий домен имеет две переменные области тяжелой цепи, каждая из которых содержит раскрытые в настоящем описании HC CDR1, HC CDR2 и HC CDR3. В одном из вариантов осуществления CD20-связывающий домен содержит раскрытую в настоящем описании (например, в **таблице 15A или 15B**) переменную область легкой цепи и/или раскрытую в настоящем описании (например, в **таблице 14A или 14B**) переменную область тяжелой цепи. В одном из вариантов осуществления CD20-связывающий домен содержит раскрытую в настоящем описании (например, в **таблице 14A или 14B**) переменную область тяжелой цепи, например по меньшей мере две раскрытые в настоящем описании (например, в **таблице 14A или 14B**) переменные области тяжелой цепи. В одном из вариантов осуществления CD20-связывающий домен представляет собой scFv, содержащий легкую цепь и тяжелую цепь аминокислотной последовательности из **таблицы 14A или 14B, или 15A или 15B**. В одном из вариантов осуществления CD20-

связывающий домен (например, scFv) содержит: вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации (например, замены), но не более 30, 20 или 10 модификаций (например, замен) аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи, представленной в **таблице 15А или 15В**, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в **таблице 15А или 15В**; и/или вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации (например, замены), но не более 30, 20 или 10 модификаций (например, замен) аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи, представленной в **таблице 14А или 14В**, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в **таблице 14А или 14В**. CD20-связывающий домен может быть частью, например, молекулы антитела или молекулы CAR.

В одном из вариантов осуществления молекула CAR содержит анти-CD20-связывающий домен, который включает одну или более (например, 2, 3, 4, 5 или 6) LC CDR1, LC CDR2, LC CDR3, HC CDR1, HC CDR2 и HC CDR3 конструкций из **таблиц 12А, 12В и/или 13**, например, CAR20-1, CAR20-2, CAR20-3, CAR20-4, CAR20-5, CAR20-6, CAR20-7, CAR20-8, CAR20-9, CAR20-10, CAR20-11, CAR20-12, CAR20-13, CAR20-14, CAR20-15 или CAR20-16.

В одном из вариантов осуществления молекула CAR содержит анти-CD22-связывающий домен, который включает VL и/или VH конструкции из **таблиц 14А или 14В и 15А или 15В**, например CAR20-1, CAR20-2, CAR20-3, CAR20-4, CAR20-5, CAR20-6, CAR20-7, CAR20-8, CAR20-9, CAR20-10, CAR20-11, CAR20-12, CAR20-13, CAR20-14, CAR20-15 или CAR20-16.

Перед CD20-scFv может находиться необязательная лидерная последовательность, такая как приведенная в SEQ ID NO: 13, а после scFv может следовать необязательная шарнирная последовательность, такая как приведенная в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 45, или SEQ ID NO: 47, или SEQ ID NO: 49, трансмембранный участок, такой как представленный в SEQ ID NO: 15, внутриклеточный сигнальный домен, который включает SEQ ID NO: 16 или SEQ ID NO: 51, и последовательность CD3-дзета, которая включает SEQ ID NO: 17 или SEQ ID NO: ID NO: 43, например, при этом домены являются смежными и находятся внутри одной рамки считывания, образуя один слитый белок.

Другие варианты осуществления включают нуклеотидную последовательность, которая кодирует любой полипептид из **таблиц 11А-15В**. Другие варианты осуществления включают нуклеотидную последовательность, которая кодирует любой полипептид из **таблиц 11А-15В**, и каждый из доменов SEQ ID NO: 13, 14, 15, 16, 17 и, необязательно, 51.

В одном из вариантов осуществления для CD20-связывающего домена характерны конкретные особые функциональные признаки или свойства антитела или фрагмента антитела. Например, в одном из вариантов осуществления часть композиции CAR по изобретению, которая содержит антигенсвязывающий домен, специфически связывает человеческий CD20 или его фрагмент.

В одном из вариантов осуществления CD20-связывающий домен представляет собой фрагмент, например, одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv). В одном из вариантов осуществления CD20-связывающий домен представляет собой Fv, Fab, (Fab')₂ или бифункциональное (например, биспецифическое) гибридное антитело (например, Lanzavecchia et al., Eur. J. Immunol. 17, 105 (1987)). В одном из аспектов антитела и их

фрагменты по изобретению связывают белок CD20 или его фрагмент со сродством, характерным для дикого типа, или усиленным сродством. В некоторых случаях человеческий scFv может быть получен из дисплейной библиотеки.

В одном из вариантов осуществления CD20-связывающий домен, например scFv, содержит по меньшей мере одну мутацию такую, что мутированный scFv обеспечивает улучшенную стабильность конструкции CART20. В другом варианте осуществления CD20-связывающий домен, например scFv, содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 мутаций, возникающих, например, в процессе гуманизации, таких, что мутированный scFv обеспечивает улучшенную стабильность конструкции CART20.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD20 содержит молекулу антитела, например раскрытую в настоящем описании молекулу антитела, имеющую раскрытую в настоящем описании CD20-связывающую последовательность. Например, молекула антитела может содержать CDR или VH и VL, приведенные в любой из таблиц 11A-15B, или гомологичные им последовательности, например, имеющие 95-99% идентичности с ними. Молекула антитела может содержать CD20-связывающую область, имеющую последовательность, описанную в этом разделе, например в контексте CAR.

В одном из аспектов настоящего раскрытия представлена популяция клеток, экспрессирующих CAR, например CART клеток, содержащая смесь клеток, экспрессирующих CD19 CAR и CD20 CAR. Например, в одном из вариантов осуществления популяция CART клеток может включать первую клетку, экспрессирующую CD19 CAR, и вторую клетку, экспрессирующую CD20 CAR.

В некоторых аспектах раскрытый в настоящем описании связывающий домен или молекула антитела связывает один и тот же (или, по существу, один и тот же) эпитоп или эпитоп, перекрывающийся (или по существу перекрывающийся) с эпитопом второй молекулы антитела к CD20, причем вторая молекула антитела представляет собой раскрытую в настоящем описании молекулу антитела, например, молекулу антитела, выбранную из таблиц 11A-15B. В некоторых вариантах осуществления раскрытый в настоящем описании связывающий домен или молекула антитела конкурирует за связывание и/или связывает один и тот же (или, по существу, один и тот же) эпитоп или эпитоп, перекрывающийся (или по существу перекрывающийся) с эпитопом второй молекулы антитела к CD20, причем вторая молекула антитела представляет собой раскрытую в настоящем описании молекулу антитела, например молекулу антитела, выбранную из таблиц 11A-15B, например, как определено способами, описанными в примере 25. В некоторых вариантах осуществления бипаратопный CD20-связывающий домен связывает первый эпитоп, например эпитоп, связанный молекулой антитела, выбранной из таблиц 11A-15B, и бипаратопный связывающий домен также связывает второй эпитоп, например, второй эпитоп, связанный молекулой антитела, выбранной из таблиц 11A-15B. В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способу лечения, содержащему введение первого CD20-связывающего домена, который связывает первый эпитоп, например эпитоп, связанный молекулой антитела, выбранной из таблиц 11A-15B, и второй CD20-связывающий домен, который связывает второй эпитоп, например, второй эпитоп, связанный молекулой антитела, выбранной из таблиц 11A-15B. В некоторых вариантах осуществления CD20-связывающие домены являются частью молекул CAR, например экспрессируемых клеткой, экспрессирующей CAR.

CD22-СВЯЗЫВАЮЩИЕ ДОМЕНЫ И ИНГИБИТОРЫ CD22

В некоторых аспектах настоящего раскрытия представлен ингибитор CD22 или CD22-связывающий домен, например раскрытые в настоящем описании ингибитор CD22 или CD22-связывающий домен. В раскрытии также представлена нуклеиновая

кислота, кодирующая CD22-связывающий домен, например, кодирующая CAR, содержащий CD22-связывающий домен. Композиция также может содержать второй агент, например, клетку, экспрессирующую анти-CD19 CAR или CD19-связывающий домен. Агенты могут быть, например, кодированы одной нуклеиновой кислотой или различными нуклеиновыми кислотами.

В некоторых аспектах ингибитор CD22 или CD22-связывающий домен вводят в виде монотерапии. В некоторых аспектах ингибитор CD22 или CD22-связывающий домен вводят в комбинации со вторым агентом, таким как клетка, экспрессирующая анти-CD19 CAR.

Ингибитор CD22 может представлять собой, например, малую молекулу, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, CAR или клетку, экспрессирующую CAR. В одном из вариантов осуществления ингибитор CD22 представляет собой анти-CD22 антитело или его фрагмент. В одном из вариантов осуществления антитело является моноспецифическим антителом, а в другом варианте осуществления антитело является биспецифическим антителом. В одном из вариантов осуществления антитело представляет собой моноспецифическое антитело, необязательно конъюгированное со вторым агентом, таким как химиотерапевтическое средство. Например, в варианте осуществления антитело представляет собой конъюгат анти-CD22 моноклональное антитело-ММАЕ (например, DCDT2980S). В одном из вариантов осуществления антитело представляет собой scFv анти-CD22 антитела, например scFv антитела RFB4. Этот scFv может быть слит с полной молекулой или фрагментом экзотоксина-A *Pseudomonas* (например, BL22). В одном из вариантов осуществления антитело представляет собой гуманизированное моноклональное анти-CD22 антитело (например, эспратумаб). В одном из вариантов осуществления антитело или его фрагмент содержит Fv-часть анти-CD22 антитела, которая необязательно ковалентно связана с полной молекулой экзотоксина-A *Pseudomonas* или ее фрагментом (например, фрагментом 38 кДа) (например, моксетумомаб пасудотокс). В одном из вариантов осуществления анти-CD22 антитело представляет собой биспецифическое анти-CD19/CD22 антитело, необязательно конъюгированное с токсином. Например, в одном из вариантов осуществления анти-CD22 антитело содержит анти-CD19/CD22 биспецифическую часть (например, два scFv-лиганда, распознающих человеческие CD19 и CD22), необязательно связанную с полной молекулой или частью дифтерийного токсина (DT), например, первыми 389 аминокислотами дифтерийного токсина (DT), DT 390, например лиганд-направленного токсина, такого как DT2219ARL. В другом варианте осуществления биспецифическая часть (например, анти-CD19/анти-CD22) связана с токсином, таким как дегликозилированная А-цепь рицина (например, Комботокс).

В одном из вариантов осуществления ингибитор CD22 представляет собой клетку, экспрессирующую анти-CD22, например CD22 CART, или NK-клетку, экспрессирующую CD22.

В одном из аспектов настоящего раскрытия представлена популяция клеток, экспрессирующих CAR, например CART клеток, содержащая смесь клеток, экспрессирующих CD19 CAR и CD22 CAR. Например, в одном из вариантов осуществления популяция CART клеток может включать первую клетку, экспрессирующую CD19 CAR, и вторую клетку, экспрессирующую CD22 CAR. В качестве другого примера, популяция CAR Т-клеток может включать одну популяцию, экспрессирующую более одного, например, 2, 3, 4, 5 или 6 или более, CAR, например CD19 CAR и CD22 CAR.

В некоторых вариантах осуществления CD22 CAR содержит необязательную

лидерную последовательность (например, необязательную раскрытую в настоящем описании лидерную последовательность), внеклеточный антигенсвязывающий домен, шарнир (например, раскрытый в настоящем описании шарнир), трансмембранный домен (например, раскрытый в настоящем описании трансмембранный домен) и
 5 внутриклеточный стимулирующий домен (например, раскрытый в настоящем описании внутриклеточный стимулирующий домен). В одном из вариантов осуществления иллюстративная конструкция CD22 CAR содержит необязательную лидерную последовательность (например, раскрытую в настоящем описании лидерную последовательность), внеклеточный антигенсвязывающий домен, шарнир,
 10 трансмембранный домен, внутриклеточный стимулирующий домен (например, раскрытый в настоящем описании внутриклеточный стимулирующий домен) и внутриклеточный стимулирующий домен.

В одном из вариантов осуществления CD22-связывающий домен содержит одну или более (например, все три) из: определяющей комплементарность области 1 легкой цепи
 15 (LC CDR1), определяющей комплементарность области 2 легкой цепи (LC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 легкой цепи (LC CDR3) раскрытого в настоящем описании анти-CD22-связывающего домена, и одну или более (например, всех три) из: определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HC CDR1), определяющей комплементарность области 2 тяжелой цепи (HC CDR2) и определяющей
 20 комплементарность области 3 тяжелой цепи (HC CDR3) раскрытого в настоящем описании анти-CD22-связывающего домена, например анти-CD22-связывающего домена, содержащего одну или более, например все три, LC CDR и одну или более, например все три, HC CDR. Эти CDR могут быть, например, одной или более CDR из **таблиц 7A, 7B, 7C, 8A и/или 8B**. В одном из вариантов осуществления анти-CD22-связывающий
 25 домен содержит одну или более (например, все три) из: определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HC CDR1), определяющей комплементарность области 2 цепи тяжелой цепи (HC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (HC CDR3) раскрытого в настоящем описании анти-CD22-связывающего домена, например анти-CD22-связывающий домен
 30 имеет две переменные области тяжелой цепи, каждая из которых содержит раскрытые в настоящем описании HC CDR1, HC CDR2 и HC CDR3. В одном из вариантов осуществления анти-CD22-связывающий домен содержит раскрытую в настоящем описании (например, в **таблице 10A или 10B**) переменную область легкой цепи и/или раскрытую в настоящем описании (например, в **таблице 19A или 9B**) переменную
 35 область тяжелой цепи. В одном из вариантов осуществления CD22-связывающий домен содержит раскрытую в настоящем описании (например, в **таблице 9A или 9B**) переменную область тяжелой цепи, например по меньшей мере две раскрытые в настоящем описании (например, в **таблице 9A или 9B**) переменные области тяжелой цепи. В одном из вариантов осуществления CD22-связывающий домен представляет
 40 собой scFv, содержащий легкую цепь и тяжелую цепь аминокислотной последовательности из **таблиц 9A или 9B и 10A или 10B**. В одном из вариантов осуществления анти-CD22-связывающий домен (например, scFv) содержит: переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации (например, замены), но не более 30, 20
 45 или 10 модификаций (например, замен) аминокислотной последовательности переменной области легкой цепи, представленной в **таблице 10A или 10B**, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в **таблице 10A или 10B**; и/или переменную

область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации (например, замены), но не более 30, 20 или 10 модификаций (например, замен) аминокислотной последовательности

5 последовательности, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в **таблице 9А или 9В**. CD22-связывающий домен может быть частью, например, молекулы антитела или молекулы CAR.

В одном из вариантов осуществления молекула CAR содержит анти-CD22-связывающий домен, который включает одну или более (например, 2, 3, 4, 5 или 6) LC

10 CDR1, LC CDR2, LC CDR3, HC CDR1, HC CDR2 и HC CDR3 конструкций из **таблицы 7А, 7В, 7С, 8А и/или 8В**, например, m971, CAR22-1, CAR22-2, CAR22-3, CAR22-4, CAR22-5, CAR22-6, CAR22-7, CAR22-8, CAR22-9, CAR22-10, CAR22-11, CAR22-12, CAR22-13, CAR22-14, CAR22-15, CAR22-16, CAR22-17, CAR22-18, CAR22-19, CAR22-20, CAR22-21, CAR22-22, CAR22-23, CAR22-24, CAR22-25, CAR22-26, CAR22-27, CAR22-28, CAR22-29,

15 CAR22-30, CAR22-31, CAR22-32, CAR22-33, CAR22-34, CAR22-35, CAR22-36, CAR22-37 или CAR22-38.

В одном из вариантов осуществления молекула CAR содержит анти-CD22-связывающий домен, который включает VL и/или VH конструкции из **таблицы 9А, 9В, 10А и/или 10В**, например m971, CAR22-1, CAR22-2, CAR22-3, CAR22-4, CAR22-5, CAR22-

20 6, CAR22-7, CAR22-8, CAR22-9, CAR22-10, CAR22-11, CAR22-12, CAR22-13, CAR22-14, CAR22-15, CAR22-16, CAR22-17, CAR22-18, CAR22-19, CAR22-20, CAR22-21, CAR22-22, CAR22-23, CAR22-24, CAR22-25, CAR22-26, CAR22-27, CAR22-28, CAR22-29, CAR22-30, CAR22-31, CAR22-32, CAR22-33, CAR22-34, CAR22-35, CAR22-36, CAR22-37 или CAR22-38 или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с ними.

Перед scFv может находиться необязательная лидерная последовательность, такая как приведенная в SEQ ID NO: 13, а после scFv может следовать необязательная шарнирная последовательность, такая как приведенная в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 45, или SEQ ID NO: 47, или SEQ ID NO: 49, трансмембранный участок, такой как

25 представленный в SEQ ID NO: 15, внутриклеточный сигнальный домен, который включает SEQ ID NO: 16 или SEQ ID NO: 51, и последовательность CD3-дзета, которая включает SEQ ID NO: 17 или SEQ ID NO: ID NO: 43, например, при этом домены являются смежными и находятся внутри одной рамки считывания, образуя один слитый белок.

30

Другие варианты осуществления включают нуклеотидную последовательность, которая кодирует любой полипептид из **таблиц 6А-10В**. Другие варианты осуществления

35 включают нуклеотидную последовательность, которая кодирует любой полипептид из **таблиц 6А-10В**, и каждый из доменов SEQ ID NO: 13, 14, 15, 16, 17 и, необязательно, 51.

В одном из вариантов осуществления для CD22-связывающего домена характерны конкретные особые функциональные признаки или свойства антитела или фрагмента

40 антитела. Например, в одном из вариантов осуществления часть композиции CAR по изобретению, которая содержит антигенсвязывающий домен, специфически связывает человеческий CD22 или его фрагмент.

В одном из вариантов осуществления CD22-связывающий домен представляет собой фрагмент, например, одноцепочечный варибельный фрагмент (scFv). В одном из

45 вариантов осуществления CD22-связывающий домен представляет собой Fv, Fab, (Fab')₂ или бифункциональное (например, биспецифическое) гибридное антитело (например, Lanzavecchia et al., Eur. J. Immunol. 17, 105 (1987)). В одном из аспектов антитела и их фрагменты по изобретению связывают белок CD22 или его фрагмент со сродством,

характерным для дикого типа, или усиленным сродством. В некоторых случаях человеческий scFv может быть получен из дисплейной библиотеки.

В одном из вариантов осуществления CD22-связывающий домен, например scFv, содержит по меньшей мере одну мутацию такую, что мутированный scFv обеспечивает
 5 улучшенную стабильность конструкции CART22. В другом варианте осуществления CD22-связывающий домен, например scFv, содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 мутаций, возникающих, например, в процессе гуманизации, таких, что мутированный scFv обеспечивает улучшенную стабильность конструкции CART22.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD22 содержит молекулу антитела,
 10 например раскрытую в настоящем описании молекулу антитела, имеющую раскрытую в настоящем описании CD22-связывающую последовательность. Например, молекула антитела может содержать CDR или VH и VL, приведенные в любой из таблиц 6A-10B, или гомологичные им последовательности, например, имеющие 95-99% идентичности с ними. Молекула антитела может содержать CD22-связывающую область, имеющую
 15 последовательность, описанную в этом разделе, например в контексте CAR.

В одном из аспектов настоящего раскрытия представлена популяция клеток, экспрессирующих CAR, например CART клеток, содержащая смесь клеток, экспрессирующих CD19 CAR и CD22 CAR. Например, в одном из вариантов осуществления популяция CART клеток может включать первую клетку,
 20 экспрессирующую CD19 CAR, и вторую клетку, экспрессирующую CD22 CAR.

В некоторых аспектах раскрытый в настоящем описании связывающий домен или молекула антитела связывает один и тот же (или, по существу, один и тот же) эпитоп или эпитип, перекрывающийся (или по существу перекрывающийся) с эпитопом второй молекулы анти-CD22 антитела, причем вторая молекула антитела представляет собой
 25 раскрытую в настоящем описании молекулу антитела, например, молекулу антитела, выбранную из таблиц 6A-10B. В некоторых вариантах осуществления раскрытый в настоящем описании связывающий домен или молекула антитела конкурирует за связывание и/или связывает один и тот же (или, по существу, один и тот же) эпитоп или эпитоп, перекрывающийся (или по существу перекрывающийся) с эпитопом второй
 30 молекулы антитела к CD22, причем вторая молекула антитела представляет собой раскрытую в настоящем описании молекулу антитела, например молекулу антитела, выбранную из таблиц 6A-10B, например, как определено способами, описанными в примере 25. В некоторых вариантах осуществления бипаратопный CD22-связывающий домен связывает первый эпитоп, например эпитоп, связанный молекулой антитела,
 35 выбранной из таблиц 6A-10B, и бипаратопный связывающий домен также связывает второй эпитоп, например, второй эпитоп, связанный молекулой антитела, выбранной из таблиц 6A-10B. В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способу лечения, содержащему введение первого CD22-связывающего домена, который связывает первый эпитоп, например эпитоп, связанный молекулой антитела, выбранной из таблиц
 40 6A-10B, и второй CD22-связывающий домен, который связывает второй эпитоп, например, второй эпитоп, связанный молекулой антитела, выбранной из таблиц 6A-10B. В некоторых вариантах осуществления CD22-связывающие домены являются частью молекул CAR, например экспрессируемых клеткой, экспрессирующей CAR.

В некоторых вариантах осуществления CD22-связывающий домен связывается с
 45 одним или более Ig-подобными доменами 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 CD22. В некоторых вариантах осуществления CD22-связывающий домен связывается с доменами 1 и 2; с доменами 3 и 4; или с доменами 5, 6 и 7.

В некоторых аспектах в настоящем раскрытии представлен способ лечения CD19-

отрицательного рака, например лейкемии, например ALL, например B-ALL, включающий введение ингибитора CD22, например CD22-связывающего домена или клетки, экспрессирующей CD22 CAR, как раскрыто в настоящем писании. В некоторых вариантах осуществления способ содержит этап определения, является ли рак CD19-отрицательным. В некоторых вариантах осуществления субъект получил ингибитор CD19, например, клетку, экспрессирующую CD19 CAR, и является устойчивым, имеет рецидив или является рефрактерным к ингибитору CD19.

ИНГИБИТОРЫ ROR1

Ингибитором ROR1 может быть, например, малая молекула, антитело или его фрагмент. В одном из вариантов осуществления ингибитор ROR1 представляет собой анти-ROR1 антитело или его фрагмент. В одном из вариантов осуществления ингибитор ROR1 представляет собой анти-ROR1 антитело или его фрагмент.

В одном из вариантов осуществления анти-ROR1 антитело или его фрагмент представляет собой моноклональное антитело, например, цирмтузумаб.

В некоторых вариантах осуществления ROR1 CAR содержит необязательную лидерную последовательность (например, необязательную раскрытую в настоящем описании лидерную последовательность), внеклеточный антигенсвязывающий домен, шарнир (например, раскрытый в настоящем описании шарнир), трансмембранный домен (например, раскрытый в настоящем описании трансмембранный домен) и внутриклеточный стимулирующий домен (например, раскрытый в настоящем описании внутриклеточный стимулирующий домен). В одном из вариантов осуществления иллюстративная конструкция ROR1 CAR содержит необязательную лидерную последовательность (например, раскрытую в настоящем описании лидерную последовательность), внеклеточный антигенсвязывающий домен, шарнир, трансмембранный домен, внутриклеточный костимулирующий домен (например, раскрытый в настоящем описании внутриклеточный костимулирующий домен) и внутриклеточный стимулирующий домен.

В одном из вариантов осуществления ROR1-связывающий домен содержит часть scFv, например часть scFv человека. Перед scFv может находиться необязательная лидерная последовательность, такая как приведенная в SEQ ID NO: 13, а после scFv может следовать необязательная шарнирная последовательность, такая как приведенная в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 45, или SEQ ID NO: 47, или SEQ ID NO: 49, трансмембранный участок, такой как представленный в SEQ ID NO: 15, внутриклеточный сигнальный домен, который включает SEQ ID NO: 16 или SEQ ID NO: 51, и последовательность CD3-дзета, которая включает SEQ ID NO: 17 или SEQ ID NO: ID NO: 43, например, при этом домены являются смежными и находятся внутри одной рамки считывания, образуя один слитый белок.

В некоторых вариантах осуществления настоящее раскрытие включает конструкцию рекомбинантной нуклеиновой кислоты, содержащую молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую ROR1 CAR, где молекула нуклеиновой кислоты содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую ROR1-связывающий домен, например раскрытый в настоящем описании, например, которая является смежной и находится внутри той же рамки считывания, что и последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая внутриклеточный сигнальный домен. Иллюстративный внутриклеточный сигнальный домен, который можно использовать в CAR, включает, без ограничения, один или более внутриклеточных сигнальных доменов, например CD3-дзета, CD28, 4-1BB и тому подобное. В некоторых случаях CAR может содержать любую комбинацию из CD3-дзета, CD28, 4-1BB и тому подобное.

В одном из вариантов осуществления для ROR1-связывающего домена характерны конкретные особые функциональные признаки или свойства антитела или фрагмента антитела. Например, в одном из вариантов осуществления часть композиции CAR по изобретению, которая содержит антигенсвязывающий домен, специфически связывает

5 человеческий ROR1 или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления scFv является смежным и находится в той же рамке считывания, что и лидерная последовательность. В одном из аспектов лидерная последовательность представляет собой полипептидную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 13.

В одном из вариантов осуществления ROR1-связывающий домен представляет собой

10 фрагмент, например, одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv). В одном из вариантов осуществления ROR1-связывающий домен представляет собой Fv, Fab, (Fab')₂ или бифункциональное (например, биспецифическое) гибридное антитело (например, Lanzavecchia et al., Eur. J. Immunol. 17, 105 (1987)). В одном из аспектов антитела и их фрагменты по изобретению связывают белок ROR1 или его фрагмент со сродством,

15 характерным для дикого типа, или усиленным сродством. В некоторых случаях человеческий scFv может быть получен из дисплейной библиотеки.

В одном из вариантов осуществления ROR1-связывающий домен, например scFv, содержит по меньшей мере одну мутацию такую, что мутированный scFv обеспечивает улучшенную стабильность конструкции ROR1 CART. В другом варианте осуществления

20 ROR1-связывающий домен, например scFv, содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 мутаций, возникающих, например, в процессе гуманизации, таких, что мутированный scFv обеспечивает улучшенную стабильность конструкции ROR1 CART.

В одном из аспектов настоящего раскрытия представлена популяция клеток, экспрессирующих CAR, например CART клеток, содержащая смесь клеток,

25 экспрессирующих CD19 CAR и ROR1 CAR. Например, в одном из вариантов осуществления популяция CART клеток может включать первую клетку, экспрессирующую CD19 CAR, и вторую клетку, экспрессирующую ROR1 CAR.

ИНГИБИТОРЫ CD123

Ингибитор CD123 может представлять собой, например, малую молекулу, антитело

30 или его фрагмент (например, моноспецифическое или биспецифическое антитело или его фрагмент); рекомбинантный белок, например слитый белок, который связывается с CD123; ингибирующую нуклеиновую кислоту; или клетку, экспрессирующую CD123 CAR, например CD123 CART.

В одном из вариантов осуществления ингибитор CD123 представляет собой

35 рекомбинантный белок, например, содержащий природный лиганд (или фрагмент) рецептора CD123, например SL-401 (также называемый DT388IL3, University of Texas Southwestern Medical Center).

В другом варианте осуществления ингибитор CD123 представляет собой анти-CD123 антитело или его фрагмент, например моноклональное антитело (например,

40 моноспецифическое или биспецифическое антитело или его фрагмент), такое как CSL360 (CSL Limited), CSL362 (CSL Limited) или MGD006 (MacroGenics).

В одном из вариантов осуществления ингибитор CD123 представляет собой клетку, экспрессирующую анти-CD123 CAR, например CD123 CART, или NK-клетку, экспрессирующую CD123 CAR.

В некоторых вариантах осуществления CD123 CAR содержит необязательную

45 лидерную последовательность (например, необязательную раскрытую в настоящем описании лидерную последовательность), внеклеточный антигенсвязывающий домен, шарнир (например, раскрытый в настоящем описании шарнир), трансмембранный

домен (например, раскрытый в настоящем описании трансмембранный домен) и внутриклеточный стимулирующий домен (например, раскрытый в настоящем описании внутриклеточный стимулирующий домен). В одном из вариантов осуществления иллюстративная конструкция CD123 CAR содержит необязательную лидерную последовательность (например, раскрытую в настоящем описании лидерную последовательность), внеклеточный антигенсвязывающий домен, шарнир, трансмембранный домен, внутриклеточный костимулирующий домен (например, раскрытый в настоящем описании внутриклеточный костимулирующий домен) и внутриклеточный стимулирующий домен.

В одном из вариантов осуществления CD123-связывающий домен содержит одну или более (например, все три) из: определяющей комплементарность области 1 легкой цепи (LC CDR1), определяющей комплементарность области 2 легкой цепи (LC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 легкой цепи (LC CDR3) раскрытого в настоящем описании CD20-связывающего домена, и одну или более (например, всех три) из: определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HC CDR1), определяющей комплементарность области 2 тяжелой цепи (HC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (HC CDR3) раскрытого в настоящем описании CD123-связывающего домена, например CD123-связывающего домена, содержащего одну или более, например все три, LC CDR и одну или более, например все три, HC CDR. Эти CDR могут быть, например, CDR из любой **таблицы 17, 18, 26 или 27**. В одном из вариантов осуществления CD123-связывающий домен содержит одну или более (например, все три) из: определяющей комплементарность области (HC CDR1), определяющей комплементарность области (HC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (HC CDR3) раскрытого в настоящем описании CD123-связывающего домена, например CD123-связывающий домен имеет две переменные области тяжелой цепи, каждая из которых содержит раскрытые в настоящем описании HC CDR1, HC CDR2 и HC CDR3. В одном из вариантов осуществления CD123-связывающий домен содержит раскрытую в настоящем описании переменную область легкой цепи и/или раскрытую в настоящем описании переменную область тяжелой цепи. В одном из вариантов осуществления CD123-связывающий домен содержит раскрытую в настоящем описании переменную область тяжелой цепи, например по меньшей мере две раскрытые в настоящем описании переменные области тяжелой цепи. В одном из вариантов осуществления CD123-связывающий домен представляет собой scFv, содержащий легкую цепь и тяжелую цепь аминокислотной последовательности из **таблицы 16 или 25**. В одном из вариантов осуществления CD123-связывающий домен (например, scFv) содержит: переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации (например, замены), но не более 30, 20 или 10 модификаций (например, замен) аминокислотной последовательности переменной области легкой цепи, представленной в **таблице 16 или 25**, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в **таблице 16 или 25**; и/или переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации (например, замены), но не более 30, 20 или 10 модификаций (например, замен) аминокислотной последовательности переменной области тяжелой цепи, представленной в **таблице 16 или 25**, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в **таблице 16 или 25**.

В одном из вариантов осуществления молекула CAR содержит CD123-связывающий домен, который включает одну или более (например, 2, 3, 4, 5 или 6) LC CDR1, LC CDR123, LC CDR3, HC CDR1, HC CDR2 и HC CDR3 конструкций из таблиц 17 и 18, например CAR123-1, CAR123-2, CAR123-3 или CAR123-4. В одном из вариантов осуществления молекула CAR содержит анти-CD123-связывающий домен, который включает одну или более (например, 2, 3, 4, 5 или 6) LC CDR1, LC CDR2, LC CDR3, HC CDR1, HC CDR2 и HC CDR3 конструкций из таблиц 26 и 27, например hzCAR123.

Перед CD123 scFv может находиться необязательная лидерная последовательность, такая как приведенная в SEQ ID NO: 13, а после scFv может следовать необязательная шарнирная последовательность, такая как приведенная в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 45, или SEQ ID NO: 47, или SEQ ID NO: 49, трансмембранный участок, такой как представленный в SEQ ID NO: 15, внутриклеточный сигнальный домен, который включает SEQ ID NO: 16 или SEQ ID NO: 51, и последовательность CD3-дзета, которая включает SEQ ID NO: 17 или SEQ ID NO: ID NO: 43, например, при этом домены являются смежными и находятся внутри одной рамки считывания, образуя один слитый белок.

Другие варианты осуществления включают нуклеотидную последовательность, которая кодирует любой полипептид из таблиц 16-27. Другие варианты осуществления включают нуклеотидную последовательность, которая кодирует любой полипептид из таблиц 16-27, и каждый из доменов SEQ ID NO: 13, 14, 15, 16, 17 и, необязательно, 51.

В одном из вариантов осуществления для CD123-связывающего домена характерны конкретные особые функциональные признаки или свойства антитела или фрагмента антитела. Например, в одном из вариантов осуществления часть композиции CAR по изобретению, которая содержит антигенсвязывающий домен, специфически связывает человеческий CD123 или его фрагмент.

В одном из вариантов осуществления CD123-связывающий домен представляет собой фрагмент, например, одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv). В одном из вариантов осуществления CD123-связывающий домен представляет собой Fv, Fab, (Fab')₂ или бифункциональное (например, биспецифическое) гибридное антитело (например, Lanzavecchia et al., Eur. J. Immunol. 17, 105 (1987)). В одном из аспектов антитела и их фрагменты по изобретению связывают белок CD123 или его фрагмент со сродством, характерным для дикого типа, или усиленным сродством. В некоторых случаях человеческий scFv может быть получен из дисплейной библиотеки.

В одном из вариантов осуществления CD123-связывающий домен, например scFv, содержит по меньшей мере одну мутацию такую, что мутированный scFv обеспечивает улучшенную стабильность конструкции CART123. В другом варианте осуществления CD123-связывающий домен, например scFv, содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 мутаций, возникающих, например, в процессе гуманизации, таких, что мутированный scFv обеспечивает улучшенную стабильность конструкции CART123.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD123 содержит молекулу антитела, например раскрытую в настоящем описании молекулу антитела, имеющую раскрытую в настоящем описании CD123-связывающую последовательность. Например, молекула антитела может содержать CDR или VH и VL, приведенные в любой из таблиц 16-27, или гомологичные им последовательность, например, имеющую 95-99% идентичности с ними. Молекула антитела может содержать CD123-связывающий домен, имеющий последовательность, описанную в этом разделе, например в контексте CAR.

В одном из вариантов осуществления в настоящем раскрытии представлена популяция клеток, экспрессирующих CAR, например CART клеток, содержащая смесь клеток, экспрессирующих CD19 CAR и CD123 CAR. Например, в одном из вариантов

осуществления популяция CART клеток может включать первую клетку, экспрессирующую CD19 CAR, и вторую клетку, экспрессирующую CD123 CAR.

ИНГИБИТОРЫ CD10

Ингибитор CD10 может представлять собой, например, малую молекулу, антитело или его фрагмент (например, моноспецифическое или биспецифическое антитело, или его фрагмент); рекомбинантный белок, например слитый белок, который связывается с CD10; ингибирующую нуклеиновую кислоту; или клетку, экспрессирующую CD10 CAR, например CD10 CART.

В одном из вариантов осуществления ингибитор CD10 содержит малую молекулу, такую как сакубитрил (Novartis), валсартан/сакубитрил (Novartis), омапатрилат (Bristol-Myers Squibb), RB-101, UK-414,495 (Pfizer) или фармацевтически приемлемую соль или его производное.

В одном из вариантов осуществления ингибитор CD10 представляет собой клетку, экспрессирующую анти-CD10 CAR, например CD10 CART, или NK-клетку, экспрессирующую CD10 CAR.

В одном из вариантов осуществления в настоящем раскрытии представлена популяция клеток, экспрессирующих CAR, например CART клеток, содержащая смесь клеток, экспрессирующих CD19 CAR и CD10 CAR. Например, в одном из вариантов осуществления популяция CART клеток может включать первую клетку, экспрессирующую CD19 CAR, и вторую клетку, экспрессирующую CD10 CAR.

ИНГИБИТОРЫ CD34

Ингибитор CD34 может представлять собой, например, малую молекулу, антитело или его фрагмент (например, моноспецифическое или биспецифическое антитело или его фрагмент); рекомбинантный белок, например слитый белок, который связывается с CD34; ингибирующую нуклеиновую кислоту; или клетку, экспрессирующую CD34 CAR, например CD34 CART.

В одном из вариантов осуществления ингибитор CD34 содержит моноклональное антитело или его фрагмент, который нацелен на CD34 или иммунолипосому, содержащую моноклональное анти-CD34 антитело или его фрагмент.

В одном из вариантов осуществления ингибитор CD34 представляет собой клетку, экспрессирующую анти-CD34 CAR, например CD34 CART, или NK-клетку, экспрессирующую CD34 CAR.

В одном из вариантов осуществления в настоящем раскрытии представлена популяция клеток, экспрессирующих CAR, например CART клеток, содержащая смесь клеток, экспрессирующих CD19 CAR и CD34 CAR. Например, в одном из вариантов осуществления популяция CART клеток может включать первую клетку, экспрессирующую CD19 CAR, и вторую клетку, экспрессирующую CD34 CAR.

ИНГИБИТОРЫ FLT-3

Ингибитор FLT-3 может представлять собой, например, малую молекулу, антитело или его фрагмент (например, моноспецифическое или биспецифическое антитело или его фрагмент); рекомбинантный белок, например слитый белок, который связывается с FLT-3; ингибирующую нуклеиновую кислоту; или клетку, экспрессирующую FLT-3 CAR, например FLT-3 CART.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор FLT-3 содержит малую молекулу, такую как квизартиниб (Ambit Biosciences), мидостаурин (Technische Universitat Dresden), сорафениб (Bayer and Onyx Pharmaceuticals), сунитиниб (Pfizer), лестауриниб (цефалон), или фармацевтически приемлемую соль или производное.

В одном из вариантов осуществления ингибитор FLT-3 представляет собой клетку,

экспрессирующую анти-FLT-3 CAR, например FLT-3 CART, или NK-клетку, экспрессирующую FLT-3 CAR.

В одном из вариантов осуществления в настоящем раскрытии представлена популяция клеток, экспрессирующих CAR, например CART клеток, содержащая смесь клеток, экспрессирующих CD19 CAR и FLT-3 CAR. Например, в одном из вариантов осуществления популяция CART клеток может включать первую клетку, экспрессирующую CD19 CAR, и вторую клетку, экспрессирующую FLT-3 CAR.

ИНГИБИТОРЫ CD79B

В некоторых вариантах осуществления клетку, экспрессирующую CD19 CAR, вводят с ингибитором CD79b. Ингибитор CD79 может представлять собой, например, малую молекулу, антитело или его фрагмент (например, моноспецифическое или биспецифическое антитело или его фрагмент); рекомбинантный белок, например слитый белок, который связывается с CD79b; ингибирующую нуклеиновую кислоту; или клетку, экспрессирующую CD79b CAR, например Т-клетку или NK-клетку, экспрессирующую CD79b CAR. В одном из вариантов осуществления ингибитор CD79b представляет собой клетку, экспрессирующую анти-CD79b CAR, например CD79b CART, или NK-клетку, экспрессирующую CD79b CAR. Иллюстративные ингибиторы CD79b описаны более подробно ниже.

В одном из вариантов осуществления в настоящем раскрытии представлена популяция клеток, экспрессирующих CAR, например CART клеток, или NK-клеток, экспрессирующих CAR, содержащая смесь клеток, экспрессирующих CD19 CAR и CD79b CAR. Например, в одном из вариантов осуществления популяция клеток, экспрессирующих CAR, включает первую клетку, экспрессирующую CD19 CAR, и вторую клетку, экспрессирующую CD79b CAR.

ИНГИБИТОРЫ CD179B

В некоторых вариантах осуществления клетку, экспрессирующую CD19 CAR, вводят с ингибитором CD179b. Ингибитор CD179b может представлять собой, например, малую молекулу, антитело или его фрагмент (например, моноспецифическое или биспецифическое антитело или его фрагмент); рекомбинантный белок, например слитый белок, который связывается с CD179b; ингибирующую нуклеиновую кислоту; или клетку, экспрессирующую CD179b CAR, например Т-клетку или NK-клетку, экспрессирующую CD179b CAR. В одном из вариантов осуществления ингибитор CD179b представляет собой клетку, экспрессирующую анти-CD179b CAR, например CD179b CART, или NK-клетку, экспрессирующую CD179b CAR. Иллюстративные ингибиторы CD179b описаны более подробно ниже.

В одном из вариантов осуществления в настоящем раскрытии представлена популяция клеток, экспрессирующих CAR, например CART клеток, или NK-клеток, экспрессирующих CAR, содержащая смесь клеток, экспрессирующих CD19 CAR и CD179b CAR. Например, в одном из вариантов осуществления популяция клеток, экспрессирующих CART, может включать первую клетку, экспрессирующую CD20 CAR, и вторую клетку, экспрессирующую CD179b CAR.

ИНГИБИТОРЫ CD79A

В некоторых вариантах осуществления клетку, экспрессирующую CD19 CAR, вводят с ингибитором CD79a. Ингибитор CD79a может представлять собой, например, малую молекулу, антитело или его фрагмент (например, моноспецифическое или биспецифическое антитело или его фрагмент); рекомбинантный белок, например слитый белок, который связывается с CD79a; ингибирующую нуклеиновую кислоту; или клетку, экспрессирующую CD79a CAR, например Т-клетку или NK-клетку, экспрессирующую

CD79a CAR. В одном из вариантов осуществления ингибитор CD79a представляет собой клетку, экспрессирующую анти-CD79a CAR, например CD79a CART, или НК-клетку, экспрессирующую CD79a CAR. Иллюстративные ингибиторы CD79a описаны более подробно ниже.

- 5 В одном из вариантов осуществления в настоящем раскрытии представлена популяция клеток, экспрессирующих CAR, например CART клеток, или НК-клеток, экспрессирующих CAR, содержащая смесь клеток, экспрессирующих CD19 CAR и CD79a CAR. Например, в одном из вариантов осуществления популяция клеток, экспрессирующих CART, может включать первую клетку, экспрессирующую CD19
- 10 CAR, и вторую клетку, экспрессирующую CD79a CAR.

МОЛЕКУЛЫ CAR

- Раскрытые в настоящем описании связывающие домены (например, связывающие домены против одного или более из: CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a) могут дополнительно содержать одну или более
- 15 дополнительных аминокислотных последовательностей.

- В одном из вариантов молекула CAR содержит трансмембранный домен белка, выбранный из группы, состоящей из альфа-, бета- или дзета-цепи Т-клеточного рецептора, CD28, CD3-эпсилон, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 и CD154. В одном из вариантов осуществления
- 20 трансмембранный домен содержит последовательность SEQ ID NO: 15. В одном из вариантов осуществления трансмембранный домен содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации (например, замены), но не более 20, 10 или 5 модификаций (например, замен) аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 15 или последовательности, имеющей
- 25 95-99% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 15.

- В одном из вариантов осуществления связывающий домен соединен с трансмембранным доменом через шарнирную область, например раскрытую в настоящем описании шарнирную область. В одном из вариантов осуществления кодируемая шарнирная область содержит SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 45, или
- 30 последовательность, имеющую 95-99% идентичности с ней.

- В одном из вариантов осуществления молекула CAR дополнительно содержит последовательность, кодирующую костимулирующий домен, например раскрытый в настоящем описании костимулирующий домен. В одном из вариантов осуществления костимулирующий домен содержит функциональный сигнальный домен белка, выбранного из группы, состоящей из OX40, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278) и 4-1BB (CD137). В одном из вариантов осуществления
- 35 костимулирующий домен содержит последовательность SEQ ID NO: 16. В одном из вариантов осуществления костимулирующий домен содержит последовательность SEQ ID NO: 51. В одном из вариантов осуществления костимулирующий домен содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации (например, замены), но не более 20, 10 или 5 модификаций (например, замен) аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 16 или SEQ ID NO: 51, или последовательности, имеющей 95-99% идентичности с аминокислотной
- 40 последовательностью SEQ ID NO: 16 или SEQ ID NO: 51. В одном из вариантов осуществления костимулирующий домен содержит функциональный сигнальный домен белка, выбранного из группы, состоящей из молекулы МНС класса I, белков рецептора TNF, иммуноглобулин-подобных белков, рецепторов цитокинов, интегринов, сигнальных молекул активации лимфоцитов (белков SLAM), активирующих рецепторов НК-клеток,
- 45

BTLA, лиганда Toll-подобного рецептора, OX40, CD2, CD7, CD27, CD28, CD30, CD40, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), 4-1BB (CD137), B7-H3, CDS, ICAM-1, ICOS (CD278), GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8альфа, CD8бета, IL2R бета, IL2R гамма, IL7R альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, NKG2C, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a и лиганда, который специфически связывается с CD83. В вариантах осуществления костимулирующий домен содержит 4-1BB, CD27, CD28 или ICOS.

В одном из вариантов осуществления молекула CAR дополнительно содержит последовательность, кодирующую внутриклеточный сигнальный домен, например раскрытый в настоящем описании внутриклеточный сигнальный домен. В одном из вариантов осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит функциональный сигнальный домен 4-1BB и/или функциональный сигнальный домен CD3-дзета. В одном из вариантов осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит последовательность SEQ ID NO: 16 и/или последовательность SEQ ID NO: 17. В одном из вариантов осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит последовательность SEQ ID NO: 16 и/или последовательность SEQ ID NO: 43. В одном из вариантов осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит функциональный сигнальный домен CD27 и/или функциональный сигнальный домен CD3-дзета. В одном из вариантов осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит последовательность SEQ ID NO: 51 и/или последовательность SEQ ID NO: 17. В одном из вариантов осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит последовательность SEQ ID NO: 51 и/или последовательность SEQ ID NO: 43. В одном из вариантов осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации (например, замены), но не более 20, 10 или 5 модификаций (например, замен) аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 16 или SEQ ID NO: 51 и/или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 17 или SEQ ID NO: 43, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 16 или SEQ ID NO: 51 и/или аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 17 или SEQ ID NO: 43. В одном из вариантов осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит последовательность SEQ ID NO: 16 или SEQ ID NO: 51 и последовательность SEQ ID NO: 17 или SEQ ID NO: 43, где последовательности, содержащие внутриклеточный сигнальный домен, экспрессируются внутри одной рамки считывания и в виде одной полипептидной цепи.

В одном из вариантов осуществления молекула CAR дополнительно содержит лидерную последовательность, например, раскрытую в настоящем описании лидерную последовательность. В одном из вариантов осуществления лидерная последовательность содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13 или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 13.

В одном из аспектов CAR (например, CD19 CAR, ROR1 CAR, CD20 CAR, CD22 CAR, CD123 CAR, CD10 CAR, CD34 CAR, FLT-3 CAR, CD79b CAR, CD179b CAR или CD79a CAR) содержит необязательную лидерную последовательность (например раскрытую

в настоящем описании необязательную лидерную последовательность), внеклеточный антигенсвязывающий домен, шарнир (например, раскрытый в настоящем описании шарнир), трансмембранный домен (например, раскрытый в настоящем описании трансмембранный домен) и внутриклеточный стимулирующий домен (например, раскрытый в настоящем описании внутриклеточный стимулирующий домен). В одном из аспектов иллюстративная конструкция CAR содержит необязательную лидерную последовательность (например, раскрытую в настоящем описании лидерную последовательность), внеклеточный антигенсвязывающий домен, шарнир, трансмембранный домен, внутриклеточный стимулирующий домен (например, раскрытый в настоящем описании внутриклеточный стимулирующий домен) и внутриклеточный стимулирующий домен.

БИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА

Молекула биспецифического антитела (которая может быть, например, введена отдельно или как часть CAR) может содержать две VH области и две VL области. В некоторых вариантах осуществления у расположенного выше антитела или его части (например, scFv) VH (VH₁) находится перед VL (VL₁), а у расположенного ниже антитела или его части (например, scFv) VL (VL₂) находится перед VH (VH₂) таким образом, что общая молекула биспецифического антитела имеет следующую конфигурацию: VH₁-VL₁-VL₂-VH₂. В других вариантах осуществления VL (VL₁) находящегося выше антитела или его части (например, scFv) расположена перед VH (VH₁), а VH (VH₂) находящегося ниже антитела или его части (например, scFv) расположена выше VL (VL₂) таким образом, что общая молекула биспецифического антитела следующую конфигурацию: VL₁-VH₁-VH₂-VL₂.

CD22/CD19-БИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ

В одном из вариантов осуществления ингибитор В-клеток содержит молекулу CAR19/CAR22-биспецифического антитела. Например, в некоторых вариантах осуществления ингибитор В-клеток содержит одну или более аминокислотных последовательностей из **таблицы 28** или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с ними. Далее предоставляются нуклеиновые кислоты в соответствии с **таблицей 28** или последовательность, имеющая 95-99% идентичности с ними. В одном из вариантов осуществления ингибитор В-клеток содержит молекулу CD19-специфического антитела из **таблицы 2** или **3** (или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с ней) и молекулу CD22-специфического антитела из **таблицы 6А** или **6В** (или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с ней). В одном из вариантов осуществления ингибитор В-клеток содержит молекулу CD19-специфического антитела, имеющую одну или более CDR из **таблицы 4** или **5** (или последовательность, имеющую 1, 2, 3, 4, 5 или 6 изменений, например замен) и молекулу CD22-специфического антитела, имеющую CDR из **таблицы 7А, 7В, 7С, 8А** или **8В** (или последовательность, имеющую 1, 2, 3, 4, 5 или 6 изменений, например замен).

ИНГИБИТОРЫ MTOR

В одном из вариантов осуществления клетки, экспрессирующие молекулу CAR, например молекулу CD19 CAR, молекулу CD20 CAR или молекулу CD22 CAR, например раскрытую в настоящем описании молекулу CAR, необязательно вводимую в комбинации с ингибитором В-клеток, вводят вместе с ингибитором mTOR, который вводят в низкой иммуностимулирующей дозе. Не ограничиваясь какой-либо теорией, считается, что лечение низкой иммуностимулирующей дозой (например, дозой, которая является недостаточной для полного подавления иммунной системы, но достаточна

для стимулирования иммунной системы) сопровождается уменьшением количества PD-1-положительных Т-клеток или увеличением количества PD-1-отрицательных клеток. PD-1-положительные Т-клетки, но не PD-1-отрицательные Т-клетки, могут быть истощены за счет их захвата клетками, экспрессирующими лиганд PD-1, например PD-L1 или PD-L2.

В одном из вариантов осуществления этот подход может быть использован для оптимизации работы раскрытых в настоящем описании CAR-клеток у субъекта. Не ограничиваясь какой-либо теорией, считается, что в одном из вариантов осуществления улучшается эффективность эндогенных, немодифицированных иммунных эффекторных клеток, например Т-клеток. Не ограничиваясь какой-либо теорией, считается, что в одном из вариантов осуществления улучшается работа клетки, экспрессирующей CAR. В других вариантах осуществления клетки, например Т-клетки, которые имеют или могут быть созданы для экспрессии CAR, могут быть обработаны *ex vivo* путем введения их в контакт с ингибитором mTOR, вводимом в количестве, которое увеличивает количество PD1-отрицательных иммунных эффекторных клеток, например Т-клеток, или увеличивает отношение PD1-отрицательных иммунных эффекторных клеток, например Т-клеток, к PD1-положительным иммунным эффекторным клеткам, например Т-клеткам.

В одном из вариантов осуществления введение низкой иммуностимулирующей дозы ингибитора mTOR, например аллостерического ингибитора, например RAD001, или каталитического ингибитора, начинают перед введением раскрытых в настоящем описании клеток, экспрессирующих CAR, например Т-клеток. В одном из вариантов осуществления клетки CAR вводят через промежуток времени или после введения дозы ингибитора mTOR, достаточных для того, чтобы уровень PD1-отрицательных иммунных эффекторных клеток, например Т-клеток, или отношение PD1-отрицательных иммунных эффекторных клеток, например Т-клеток, к PD1-положительным иммунным эффекторным клеткам, например Т-клеткам по меньшей мере временно увеличились.

В одном из вариантов осуществления клетки, например Т-клетки, созданные для экспрессии CAR, собирают через промежуток времени или после введения низких иммуностимулирующих доз ингибитора mTOR, достаточных для того, чтобы уровень PD1-отрицательных иммунных эффекторных клеток, например Т-клеток, или отношение PD1-отрицательных иммунных эффекторных клеток, например Т-клеток, к PD1-положительным иммунным эффекторным клеткам, например Т-клеткам у субъекта по меньшей мере временно увеличились.

Дополнительные признаки или варианты осуществления раскрытых в настоящем описании композиций или способов включают одно или более из следующего:

В вариантах осуществления ингибитор В-клеток содержит ингибитор одного или более из: CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1. В вариантах осуществления ингибитор В-клеток содержит эффективное количество одной или более клеток, экспрессирующих молекулу CAR, которая связывает один или более из: CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1.

В вариантах осуществления одну или более клеток, экспрессирующих молекулу CAR, которая связывает CD19, вводят одновременно, до или после введения одного или более ингибиторов В-клеток.

В вариантах осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий отличие, например статистически значимое отличие, между определенным и стандартным уровнями одного или более маркеров в биологическом образце, перечисленных в таблице 29.

В вариантах осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий отличие между определенной характеристикой и стандартной характеристикой CD19 в биологическом образце, например мутации, приводящей к сдвигу рамки считывания или появлению преждевременного стоп-кодона, или тому и другому.

В вариантах осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий отличие, например статистически значимое отличие, между определенным и стандартным уровнями Treg клеток в биологическом образце.

В одном из вариантов осуществления способ содержит введение субъекту терапевтически эффективной дозы терапии химерным антигенным рецептором (CAR), например раскрытой в настоящем описании CAR терапии, например терапии, содержащей клетку, экспрессирующую CD19 CAR, и необязательно один или более ингибиторов В-клеток, если субъект идентифицирован как имеющий отличие, например статистически значимое отличие, между определенным и стандартным уровнями или определенной характеристикой и стандартной характеристикой одного или более из:

(i) уровня или активности одного или более маркеров, перечисленных в **таблице 29**; (ii) характеристики CD19, например наличия мутации, например мутации, приводящей к сдвигу рамки считывания или появлению преждевременного стоп-кодона, или тому и другому, или (iii) уровня T_{REG} клеток в биологическом образце. В одном из вариантов осуществления способ содержит определение, имеется ли у субъекта отличие, например

статистически значимое отличие, между определенным и стандартным уровнями или определенной характеристикой и стандартной характеристикой одного или более из:

(i) уровня одного или более маркеров, перечисленных в **таблице 29**; (ii) характеристики CD19, например наличия мутации, например мутации, приводящей к сдвигу рамки считывания или появлению преждевременного стоп-кодона, или тому и другому, или (iii) уровня или активности T_{REG} клеток в биологическом образце, и введение субъекту

терапевтически эффективной дозы терапии химерным антигенным рецептором (CAR), например раскрытой в настоящем описании CAR терапии, например терапии, содержащей клетку, экспрессирующую CD19 CAR, и необязательно один или более ингибиторов В-клеток. В одном из вариантов осуществления способ содержит

определение, имеется ли у субъекта отличие, например статистически значимое отличие, между определенным и стандартным уровнями или определенной характеристикой и стандартной характеристикой одного или более из: (i) уровня одного или более маркеров, перечисленных в **таблице 29**; (ii) характеристики CD19, например наличия

мутации, например мутации, приводящей к сдвигу рамки считывания или появлению преждевременного стоп-кодона, или тому и другому, или (iii) уровня или активности T_{REG} клеток в биологическом образце, и введение субъекту терапевтически эффективной

дозы терапии химерным антигенным рецептором (CAR), например раскрытой в настоящем описании CAR терапии, например терапии, содержащей клетку,

экспрессирующую CD19 CAR, и необязательно один или более ингибиторов В-клеток.

В одном из вариантов осуществления способ содержит введение субъекту терапевтически эффективной дозы терапии химерным антигенным рецептором (CAR), например раскрытой в настоящем описании CAR терапии, например терапии, содержащей клетку, экспрессирующую CD19 CAR, определение, имеется ли у субъекта отличие, например

статистически значимое отличие, между определенным и стандартным уровнями или определенной характеристикой и стандартной характеристикой одного или более из:

(i) уровня одного или более маркеров, перечисленных в **таблице 29**; (ii) характеристики CD19, например наличия мутации, например мутации, приводящей к сдвигу рамки

считывания или появлению преждевременного стоп-кодона, или тому и другому, или (iii) уровня или активности T_{REG} клеток в биологическом образце, и если отличие имеется, введение субъекту терапевтически эффективной дозы одного или более ингибиторов В-клеток.

5 В вариантах осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий увеличение, например статистически значимое увеличение, определенного уровня по сравнению со стандартным уровнем Treg клеток в биологическом образце.

В вариантах осуществления субъект имеет рецидив, или он идентифицирован как имеющий рецидив, после лечения одной или более клетками, экспрессирующими молекулу CAR, которая связывает CD19, например CD19 CAR.

10 В вариантах осуществления ингибитор В-клеток содержит эффективное количество одной или более клеток, которые экспрессируют: молекулу CAR, которая связывает CD10, например раскрытую в настоящем описании CD10 CAR; молекулу CAR, которая связывает CD20, например раскрытую в настоящем описании CD20 CAR; молекулу CAR, которая связывает CD22, например раскрытую в настоящем описании CD22 CAR; молекулу CAR, которая связывает CD34, например раскрытую в настоящем описании CD34 CAR; молекулу CAR, которая связывает CD123, например раскрытую в настоящем описании CD123 CAR; молекулу CAR, которая связывает FLT-3, например раскрытую в настоящем описании FLT-3 CAR; или молекулу CAR, которая связывает ROR1, например раскрытую в настоящем описании ROR1 CAR.

В вариантах осуществления ингибитор CD19 содержит антитело или фрагмент антитела, который включает CD19-связывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен, содержащий стимулирующий домен, причем указанный CD19-связывающий домен содержит одну или более (например, все три) из: определяющей комплементарность области 1 легкой цепи (LC CDR1), определяющей комплементарность области 2 легкой цепи (LC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 легкой цепи (LC CDR3) любой аминокислотной последовательности легкой цепи CD19-связывающего домена, указанной в **таблицах 2 или 3**, и одну или более (например, все три) из: определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HC CDR1), определяющей комплементарность области 2 цепи тяжелой цепи (HC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (HC CDR3) любой аминокислотной последовательности тяжелой цепи CD19-связывающего домена, указанной в **таблицах 2 или 3**.

В вариантах осуществления CD19 CAR содержит вариабельную область легкой цепи, указанную в **таблицах 2 или 3**, и любую вариабельную область тяжелой цепи, указанную в **таблицах 2 или 3**.

В вариантах осуществления ингибитор CD19 содержит CD19-связывающий домен, который содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11 и SEQ ID NO: 12 или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с ними. В вариантах осуществления CAR19 CAR содержит полипептид SEQ ID NO: 58.

В вариантах осуществления ингибитор В-клеток содержит CD20 CAR, который содержит антитело или фрагмент антитела, включающий CD20-связывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен, содержащий стимулирующий домен, причем указанный CD20-связывающий домен содержит одну или более из: определяющей комплементарность области 1 легкой цепи (LC CDR1), определяющей комплементарность области 2 легкой цепи (LC CDR2) и определяющей

комплементарность области 3 легкой цепи (LC CDR3) любой аминокислотной последовательности легкой цепи CD20-связывающего домена, указанной в **таблице 13**, и одну или более из определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HC CDR1), определяющей комплементарность области 2 тяжелой цепи (HC CDR2) и

5 определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (HC CDR3) любой аминокислотной последовательности тяжелой цепи CD20-связывающего домена, указанной в **таблице 12А или 12В**.

В вариантах осуществления ингибитор В-клеток содержит CD22 CAR, который содержит антитело или фрагмент антитела, включающий CD22-связывающий домен,

10 трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен, содержащий стимулирующий домен, причем указанный CD22-связывающий домен содержит одну или более из: определяющей комплементарность области 1 легкой цепи (LC CDR1), определяющей комплементарность области 2 легкой цепи (LC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 легкой цепи (LC CDR3) любой аминокислотной

15 последовательности легкой цепи CD22-связывающего домена, приведенной в **таблицах 8А, 8В, 10А и/или 10В**, и одну или более из: определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HC CDR1), определяющей комплементарность области 2 тяжелой цепи (HC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (HC CDR3) любой аминокислотной последовательности тяжелой цепи CD22-связывающего домена,

20 приведенной в **таблицах 7А, 7В, 7С, 9А и/или 9В**.

В вариантах осуществления CD22 CAR содержит любую вариабельную область легкой цепи, указанную в **таблице 10А или 10В**. В вариантах осуществления CD22 CAR содержит любую вариабельную область тяжелой цепи, указанную в **таблице 9А или 9В**. В вариантах осуществления CD22 CAR содержит любую вариабельную область легкой

25 цепи, указанную в **таблице 10А или 10В**, и любую вариабельную область тяжелой цепи, указанную в **таблице 9А или 9В**.

В вариантах осуществления ингибитор В-клеток содержит CAR, который содержит антитело или фрагмент антитела, включающий антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен, содержащий

30 стимулирующий домен, причем указанный CD22-связывающий домен содержит одну или более (например все) из: определяющей комплементарность области 1 легкой цепи (LC CDR1), определяющей комплементарность области 2 легкой цепи (LC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 легкой цепи (LC CDR3), и одну или более (или все) из: определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HC CDR1),

35 определяющей комплементарность области 2 тяжелой цепи (HC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (HC CDR3).

В вариантах осуществления ингибитор В-клеток содержит CAR, который содержит scFv. В вариантах осуществления ингибитор В-клеток содержит CAR, который содержит трансмембранный домен, содержащий трансмембранный домен белка, выбранного из

40 группы, состоящей из альфа-, бета- или дзета-цепи Т-клеточного рецептора, CD28, CD3-эпсилон, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 и CD154. В вариантах осуществления антигенсвязывающий домен соединен с трансмембранным доменом через шарнирную область. В вариантах осуществления шарнирная область содержит SEQ ID NO: 14 или последовательность, имеющую 95-

45 99% идентичности с ней. В вариантах осуществления костимулирующий домен является функциональным сигнальным доменом, полученным из белка, выбранного из группы, состоящей из: OX40, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278) и 4-1BB (CD137). В вариантах осуществления костимулирующий домен является

функциональным сигнальным доменом, полученным из белка, выбранного из группы, состоящей из: молекулы МНС класса I, белков рецептора TNF, иммуноглобулин-подобных белков, рецепторов цитокинов, интегринов, молекул сигнальной лимфоцитарной активации (белки SLAM), активирующих NK-рецепторы, BTLA, лиганда 5 Toll-подобного рецептора, OX40, CD2, CD7, CD27, CD28, CD30, CD40, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), 4-1BB (CD137), B7-H3, CDS, ICAM-1, ICOS (CD278), GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8альфа, CD8бета, IL2R бета, IL2R гамма, IL7R альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, 10 CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, NKG2C, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a и лиганда, 15 который специфически связывается с CD83. В вариантах осуществления костимулирующий домен содержит последовательность SEQ ID NO: 16 или SEQ ID NO: 51. В вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит функциональный сигнальный домен 4-1BB и/или функциональный сигнальный домен CD3-дзета.

20 В вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит последовательность SEQ ID NO: 16 и/или последовательность SEQ ID NO: 17, или SEQ ID NO: 43. В вариантах осуществления CAR дополнительно содержит лидерную последовательность. В вариантах осуществления лидерная последовательность содержит SEQ ID NO: 13.

25 В вариантах осуществления клетки, которые экспрессируют молекулу CAR, содержат Т-клетки или NK-клетки.

В вариантах осуществления заболевание, связанное с экспрессией CD19, выбирают из пролиферативного заболевания, такого как рак или злокачественная опухоль, или предракового состояния, такого как миелодисплазия, миелодиспластический синдром 30 или прелейкемия, или оно является не относящимся к раку индикатором, связанным с экспрессией CD19. В вариантах осуществления заболевание представляет собой одно или более из: гематологического рака, острого лейкоза, острого В-клеточного лимфоидного лейкоза (BALL), острого Т-клеточного лимфоидного лейкоза (TALL), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL), острого лимфоидного лейкоза (ALL); 35 хронического лейкоза, хронической миелогенной лейкемии (CML) или хронической лимфоцитарной лейкемии (CLL). В вариантах осуществления способ дополнительно содержит введение агента, который повышает эффективность клетки, экспрессирующей молекулу CAR. В вариантах осуществления способ дополнительно содержит введение агента, который облегчает один или более побочных эффектов, связанных с введением 40 клетки, экспрессирующей молекулу CAR. В вариантах осуществления клетки, экспрессирующие молекулу CAR, вводят в комбинации с агентом, который лечит заболевание, связанное с экспрессией CD19.

В вариантах осуществления, в соответствии с раскрытым в настоящем описании способом, например, способом обеспечения у млекопитающего противоопухолевого 45 иммунитета или способом лечения млекопитающего, млекопитающее является млекопитающим без ответа, млекопитающим с частичным ответом или млекопитающим с полным ответом на полученную ранее противораковую терапию, например, CD19 CAR терапию, или противораковую терапию, отличную от терапии клетками,

экспрессирующими CD19 CAR. В вариантах осуществления у млекопитающего отсутствует рецидив, наблюдается частичный рецидив или полный рецидив после полученной ранее противораковой терапии, например, CD19 CAR терапии, или противораковой терапии, отличной от терапии клетками, экспрессирующими CD19 CAR. В вариантах осуществления млекопитающее содержит CD19-отрицательную раковую клетку или CD19-положительную раковую клетку, необязательно, при этом млекопитающее дополнительно содержит CD22-положительную, CD123-положительную, FLT-3-положительную, ROR-1-положительную, CD79b-положительную, CD179b-положительную, CD79a-положительную, CD10-положительную, CD34-положительную и/или CD20-положительную раковую клетку. В вариантах осуществления млекопитающее имеет рецидивный рак ALL. В вариантах осуществления млекопитающему ранее вводили клетку, экспрессирующую CD19 CAR, при этом млекопитающее оказалось рефрактерным к CD19 CAR лечению.

В вариантах осуществления агент представляет собой ингибитор mTOR, и субъекту вводят низкую иммуностимулирующую дозу ингибитора mTOR, например RAD001 или рапамицин. В вариантах осуществления ингибитор mTOR представляет собой RAD001. В вариантах осуществления доза содержит аллостерический и каталитический ингибитор mTOR. В вариантах осуществления ингибитор mTOR вводят в течение времени, достаточного для уменьшения доли PD-1-положительных Т-клеток, увеличения доли PD-1-отрицательных Т-клеток или увеличения отношения PD-1-отрицательные Т-клетки/ PD-1-положительные Т-клетки, в периферической крови субъекта или в препарате Т-клеток, полученных от субъекта.

В вариантах осуществления иммунные эффекторныe клетки, например Т-клетки, созданные для экспрессии CAR, собирают через промежуток времени или после введения низкой иммуностимулирующей дозы ингибитора mTOR, достаточных для того, чтобы уровень PD1-отрицательных иммунных эффекторных клеток, например Т-клеток, или отношение PD1-отрицательных иммунных эффекторных клеток, например Т-клеток, к PD1-положительным иммунным эффекторным клеткам, например Т-клеткам, у субъекта или полученным от субъекта по меньшей мере временно повысился. В вариантах осуществления доза ингибитора mTOR связана с ингибированием mTOR по меньшей мере на 5, но не более чем на 90%, например, измеренным по уровню ингибирования p70 S6 K. В вариантах осуществления доза ингибитора mTOR связана с ингибированием mTOR по меньшей мере на 10%, но не более чем на 40%, например, измеренным по уровню ингибирования p70 S6 K.

В одном из вариантов осуществления способ дополнительно содержит введение ингибитора контрольной точки. В вариантах осуществления субъект получает предварительное лечение агентом, например ингибитором mTOR, и/или ингибитором контрольной точки до начала CART терапии. В вариантах осуществления субъект одновременно получает лечение агентом, например ингибитором mTOR, и/или ингибитором контрольной точки. В вариантах осуществления субъект получает лечение агентом, например ингибитором mTOR, и/или ингибитором контрольной точки после CART терапии.

В вариантах осуществления определяемый уровень или определяемую характеристику получают до, в то же время, или во время курса CART терапии.

В вариантах осуществления способ содержит анализ сигнатур генов, который указывает, может ли у субъекта наступить рецидив, или имеется ли у него рецидив. В вариантах осуществления способ содержит анализ сигнатур генов у субъекта перед лечением клетками, экспрессирующими CAR, например, CART лечением (например,

CART19 лечением, например, CTL019 терапией), который предсказывает вероятность рецидива в отношении CAR лечения. В вариантах осуществления уровень одного или более маркеров представляет собой уровень по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 маркеров, перечисленных в **таблице 29**. В вариантах осуществления уровень маркера

5 включает уровень мРНК или уровень растворимого белка.

В вариантах осуществления характеристика CD19 представляет собой мутацию в экзоне 2, например мутацию, приводящую к сдвигу рамки считывания или появлению преждевременного стоп-кодона, или и того, и другого. В вариантах осуществления уровень T_{REG} клеток определяют путем окрашивания образца для выявления маркера,

10 экспрессируемого T_{REG} клетками. В вариантах осуществления уровень T_{REG} клеток представляет собой уровень Treg клеток в соответствующем месте в организме субъекта, например, в микроокружении рака.

В вариантах осуществления способ дополнительно содержит уменьшение сигнатуры T_{REG} у субъекта перед аферезом. В вариантах осуществления способ дополнительно

15 содержит уменьшение сигнатуры T_{REG} у субъекта, например, путем введения пациенту циклофосфида, анти-GITR антитела или и того, и другого. В вариантах осуществления способ включает предварительное введение субъекту циклофосфида, анти-GITR антитела или того и другого, до сбора клеток для получения продукта клеток,

20 экспрессирующих CAR. В вариантах осуществления способ дополнительно содержит получение образца от субъекта, где образец содержит клеточную фракцию (например, содержащую кровь), фракцию ткани, образец афереза или образец костного мозга.

В вариантах осуществления клетка экспрессирует ингибирующую молекулу, которая содержит первый полипептид, содержащий по меньшей мере часть ингибирующей

25 молекулы, связанной со вторым полипептидом, обеспечивающим положительный сигнал от внутриклеточного сигнального домена. В вариантах осуществления ингибирующая молекула содержит первый полипептид, содержащий по меньшей мере часть PD1, и второй полипептид, содержащий костимулирующий домен и первичный сигнальный домен.

В вариантах осуществления способ содержит анализ сигнатуры генов, которая указывает на вероятность рецидива у субъекта, получающего клеточную терапию. В вариантах осуществления способ содержит анализ сигнатуры генов в клетке перед инфузией субъекту. В вариантах осуществления способ дополнительно содержит

30 уменьшение сигнатуры T_{REG} популяции клеток, содержащих трансдуцированную клетку.

В вариантах осуществления уменьшение сигнатуры T_{REG} содержит истощение популяции клеток по CD25.

В вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающее, например человека.

Если не определено иное, то все технические и научные термины, используемые в

40 настоящем описании, имеют те же самые значения, как они обычно понимаются специалистом в соответствующей области техники, к которой относится данное изобретение. Хотя способы и материалы, аналогичные или эквивалентные раскрытым в настоящем описании, могут быть использованы или протестированы в настоящем описании, ниже приведено описание подходящих способов и материалов. Все

45 публикации, патентные заявки, патенты и другие упомянутые в настоящем описании ссылочные документы (например, указанные в виде ссылки номера последовательностей в базах данных) включены в настоящее описание во всей полноте в виде ссылки. Например, все упомянутые в настоящем описании последовательности из GenBank,

Unigene и Entrez, например приведенные в любой таблице в настоящем описании, включены в виде ссылки. Если не указано иное, упомянутые в настоящем описании номера доступа последовательностей, в том числе указанные в любой из таблиц, относятся к записям в базах данных, действующим по состоянию на 8 апреля 2015 года.

5 В случае когда при указании одного гена или белка приводится ссылка на множество номеров доступа последовательности, охватываются все варианты этой последовательности.

В дополнение к этому, материалы, способы и примеры приведены исключительно с целью иллюстрации и не предназначены для ограничения.

10 Заголовки, подзаголовки или пронумерованные или имеющие буквенное обозначение элементы, например (a), (b), (i) и т.д., представлены исключительно для удобства чтения. Использование заголовков или пронумерованных или имеющих буквенное обозначение элементов в этом документе не требует, чтобы этапы или элементы выполнялись в алфавитном порядке, или чтобы этапы или элементы были обязательно отделены друг от друга.

Другие признаки, объекты и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из описания и чертежей, и формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

20 Фиг. 1А и 1В представляют собой схематическое представление репрезентативных CAR.

Фиг. 2 содержит изображения иммуногистохимического анализа лимфомы Ходжкина, показывающие присутствующие в опухоли клетки, экспрессирующие CD19. Левое изображение сделано с 1X увеличением, а правое - с 20X увеличением.

25 Фиг. 3 представляют собой схематическое представление экспериментальной установки для исследований, используемой для оценки терапевтической эффективности CART19 лечения у пациентов с лимфомой Ходжкина.

На фиг. 4А, 4В, 4С и 4D показан проточный цитометрический анализ экспрессии PD1 и CAR19 на Т-клетках. Фиг. 4А и 4В представляют собой репрезентативные профили, полученной методом проточной цитометрии, демонстрирующие распределение 30 экспрессии PD-1 и CAR19 на CD4+ Т-клетках, полученных от субъектов с полным ответом (CR) или субъектов без ответа (NR) на CART терапию. Фиг. 4С представляет собой график, показывающий процент PD1 клеток в популяции CD4+ Т-клеток для группы субъектов с разными ответами на CART терапию. Фиг. 4D представляет собой график, показывающий процент PD1 клеток в популяции CD8+ Т-клеток для групп 35 субъектов с разными ответами на CART терапию.

На фиг. 5А и 5В показано распределение экспрессии PD1 в CD4 клетках и экспрессирующих CAR19 клетках (фиг.5А) или CD8 клетках и экспрессирующих CAR19 клетках (фиг.5В) для групп субъектов с разными ответами на CART терапию.

40 На фиг.6 показан анализ экспрессии PD1, CAR 19, LAG3 и TIM3 на Т-клетках, полученных от субъектов с полным ответом (CR) или субъектов без ответа (NR) на CART терапию, выполненный методом проточной цитометрии.

На фиг. На фиг.7А и 7В показано распределение экспрессии PD1 и LAG3 (фиг.7А) или экспрессии PD1 и TIM3 (фиг.7В), полученное для групп пациентов с разными ответами на CART терапию.

45 На фиг.8 показано иммунофенотипирование IgA плазматических клеток, полученных от пациента с миеломой, который получил CART19, демонстрирующее ответ на CART19 терапию.

На фиг. 9А и 9В показана экспрессия IL-7 рецептора (CD127) на линиях раковых

клеток и CART клетках. Экспрессию CD127 измеряли методом проточной цитометрии в трех линиях раковых клеток: RL (лимфома из клеток мантийной зоны), JEKO (также известная как Jeko-1, лимфома из клеток мантийной зоны) и Nalm-6 (B-ALL) (фиг.9A). Экспрессию CD127 измеряли методом проточной цитометрии на CD3-положительных (CART) клетках, которые были введены путем инфузии и циркулировали у мышей линии NSG (фиг.9B).

На фиг. 10A, 10B и 10C показан противоопухолевый ответ после CART19 лечения и последующего IL-7 лечения. Мышей линии NSG, с привитой в день 0 линией клеток лимфомы мантийной зоны, экспрессирующих люциферазу (RL-luc), обрабатывали в день 6 различными дозами CART19 клеток и отслеживали изменение размера опухоли. Мышей делили на 4 группы: не получавшей CART19 клетки, получившие $0,5 \times 10^6$ CART19 клеток (CART19 0,5E6), 1×10^6 CART19 клеток (CART19 1E6) или 2×10^6 CART19 клеток (CART19 2E6). Размер опухоли после CART лечения определяли путем измерения биолюминесценции (среднее значение BLI) (фиг.10A). Мышей, получивших $0,5 \times 10^6$ CART19 клеток (CART19 0,5E6) или 1×10^6 CART19 клеток (CART19 1E6), рандомизировали на группы, получавшие и не получавшие рекомбинантный человеческий IL-7 (rhIL-7). Размер опухоли, представленный в данном случае средним значением биолюминесценции (BLI), отслеживали у трех мышей (№3827, №3829 и №3815, получавших указанную начальную дозу CART19) из фиг.10A и которым вводили IL-7, начиная со дня 85 (фиг.10B). IL-7 вводили путем IP инъекции 3 раза в неделю. Размер опухоли, представленный в данном случае средним значением биолюминесценции (BLI) до дня 85 (PRE) и после дня 115 (POST), сравнивали с размером опухоли у мышей, которые не получали IL-7 (CTRL) и мышей, которые получали IL-7 лечение (IL-7) (Фиг.10C).

На фиг. 11A и 11B показана динамика Т-клеток после IL-7 лечения. Уровень человеческих Т-клеток, обнаруженных в крови, контролировали у каждой мыши, получавшей IL-7, или контрольных мышей (фиг.11A). Уровень CART19 клеток (CD3+ клеток), обнаруженных в крови, измеряли до (PRE) и через 14 дней (день 14) после начала лечения IL-7 (фиг.11B).

На фиг.12 показаны структуры двух иллюстративных RCAR конфигураций. Антигенсвязывающие элементы содержат антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и домен переключения. Внутриклеточные связывающие элементы содержат домен переключения, костимулирующий сигнальный домен и первичный сигнальный домен. На двух конфигурациях показано, что раскрытые в настоящем описании первый и второй домены переключения могут находиться в разных ориентациях относительно антигенсвязывающего элемента и внутриклеточного связывающего элемента. В настоящем описании также раскрыты другие RCAR конфигурации.

На фиг. 13 показаны две конструкции биспецифических CAR с анти-C22- и анти-CD19-связывающими доменами. "4G4S" представляет собой линкерную последовательность GGGSGGGGGGGGGGGGGGS (SEQ ID NO: 1311).

Фиг. 14 представляет собой график, демонстрирующий активность биспецифических конструкций CD19/CD22 CAR в анализе NFAT.

Фиг. 15A, 15B и 15C представляют собой графики, показывающие степень активации CAR Т-клеток (измеренную относительной люминесценцией) в присутствии различных линий клеток-мишеней опухоли. На фиг.15A показана активация CAR Т-клеток в присутствии линии клеток, экспрессирующей CD20, Daudi. На фиг. 15B показана

активация CAR Т-клеток в присутствии линии клеток, экспрессирующей CD20, Raji. На фиг. 15С показана активация CAR Т-клеток в присутствии отрицательного контроля, не экспрессирующего CD20, K562.

На фиг.16 приведена иллюстративная схема, демонстрирующая обзор анализа генной сигнатуры. Вкратце, для каждого набора генов применяли статистическую модель с 2 группами, чтобы определить, имеется или нет статистически значимое отличие мета-гена между CR, PR и NR субъектов. У CR субъектов T_{EFF} клетки вероятнее всего находятся в покое, тогда как у NR T_{EFF} клетки вероятнее всего активированы. Гены, с повышенным уровнем экспрессии в активированных T_{EFF} клетках относительно T_{EFF} клеток, находящихся в покое, также имели повышенный уровень экспрессии у NR субъектов.

На фиг.17 показаны иллюстративные результаты ($p=0,000215$), демонстрирующие, что гены в T_{REG} имеют высокие уровни экспрессии в образцах пациентов детского возраста, у которых наблюдался полный ответ и у которых развился рецидив (R), по сравнению с теми, у которых наблюдали полный ответ, но без рецидива (CR). По осям указаны образцы по группам ответа, где CR=полный ответ без рецидива, и R=с рецидивом. По осям указаны нормированные оценки экспрессии мета-гена.

Фиг. 18А, 18В и 18С представляют собой графики, показывающие активацию CAR Т-клеток в присутствии линий опухолевых клеток-мишеней. На фиг. 18А, JNL клетки, экспрессирующие CAR, смешивали с Daudi линией клеток-мишеней, экспрессирующих CD22, с указанными отношениями Е:Т. На фиг. 18В, JNL клетки, экспрессирующие CAR, смешивали с Raji линией клеток-мишеней, экспрессирующих CD22, с указанными отношениями Е:Т. На фиг. 18С, JNL клетки, экспрессирующие CAR, смешивали с K562 линией клеток отрицательного контроля при указанных отношениях Е:Т.

Фиг. 19 представляет собой график, показывающий экспрессию первичных Т-клеток химерного антигенного рецептора на поверхности клетки. Для определения уровней экспрессии CAR на поверхности клеток использовали белок-L-биотин/SA-PE (фиг.19-1 и фиг.19-2) и rhCD22-Fc/анти-Fc488 (фиг.19-3 и 19-4). В качестве отрицательного контроля использовали клетки без CAR.

Фиг. 20А, 20В, 20С, 20D, 20Е и 20F представляют собой графики, показывающие анализ гибели первичных Т-клеток-мишеней опухоли. Первичные Т-клетки, активированные и трансдуцированные CD22 CAR, смешивали с линиями клеток-мишеней, стабильно экспрессирующими люциферазу, в указанных отношениях, и измеряли гибель клеток-мишеней. Процент гибели нормировали по отношению к hCD22-8 (28,8% трансдукции). Raji (фиг.20А), SEM (фиг.20В), K562-hCD22 (фиг.20С), Daudi (фиг.20D) и Nalm6 (фиг.20Е) линии клеток, экспрессирующие CD22, использовали для тестирования клонов относительно CD22 CAR функции по сравнению с положительным контролем CD22 CAR m971 (m971-HL), отрицательным контролем CAR m971-LH и нетрансдуцированными Т-клетками в качестве отрицательного контроля. K562 линия клеток не экспрессировала CD22 и использовалась в качестве отрицательного контроля (фиг.20F).

Фиг. 21А, 21В, 21С, 21D, 21Е и 21F представляют собой графики, показывающие индукцию значимого ответа провоспалительных цитокинов клонами CD22 CAR. Анализ первичных Т-клеток использовали для определения способности CD22 CAR клонa продуцировать провоспалительные цитокины IFN- γ , IL-2 и TNF α . Эффекторные клетки культивировали совместно в течение 20 часов с каждой из различных линий клеток-мишеней, нормированных по отношению к 28,8% трансдукции. Супернатанты брали

из разных культур в разных отношениях Е:Т от 2,5:1 до 10:1 из Raji клеток-мишеней, экспрессирующих CD22 (фиг.21А), Nalm6 клеток-мишеней, экспрессирующих CD22 (фиг.21В), Daudi клеток-мишеней, экспрессирующих CD22 (фиг. 21С), SEM клеток-мишеней, экспрессирующих CD22 (фиг.21D), K562-hCD22 клеток-мишеней, экспрессирующих CD22 (фиг.21Е), и K562 клеток, не экспрессирующих CD22 (отрицательный контроль) (фиг.21F).

Фиг. 22 представляет собой график, демонстрирующий экспрессию различных В-клеточных антигенов в рецидивном ALL, согласно данным проточной цитометрии. Образцы от 16 г/г пациентов подвергали скринингу методом многопараметрической проточной цитометрии в отношении следующих маркеров: CD19 (16 пациентов), CD22 (16 пациентов), CD123 (16 пациентов), FLT-3 (9 пациентов), ROR-1 (3 пациента), CD79b (15 пациентов), CD179b (8 пациентов), CD79a (16 пациентов), CD10 (16 пациентов), CD34 (16 пациентов) и CD20 (16 пациентов). CD22 и CD123 экспрессировались на высоком уровне (> 60%) и гомогенно в бластных клетках г/г ALL пациентов (вертикальная черта указывает срединное % значение экспрессии, соответственно 99,50%, 98,80%, 95,70%, 72,00%, 47,00%, 15,00%, 13,45%, 4,200%, 98,00%, 87,65% и 7,00%). Для каждого пациента процент клеток, экспрессирующих указанный маркер, показан в виде одной точки данных.

Фиг. 23 представляет собой набор графиков, представляющих экспрессию CD22 и CD123 у 6 пациентов с рецидивом CD19-отрицательного лейкоза, как до (исходный уровень), так и после (рецидив CD19-отр.) CART19 лечения. Во всех анализах представляющую интерес популяцию гейтировали по характеристикам прямого и углового рассеяния с последующим синглетным гейтированием, а живые клетки гейтировали, используя Live Dead Aqua (Invitrogen). Для контроля качества использовали гейтирование по времени. Стратегия гейтирования включала: гейтирование по времени → низкий SSC → синглеты → живые → CD45dim → CD10+.

Фиг. 24 представляет собой набор графиков, показывающих экспрессию CD22 в бластных клетках, полученных от пациента с CD19-отрицательным заболеванием после CART19 лечения (клинические испытания UPCC04409/CHP959, пациент UPN, выделенный квадратом). Верхний ряд показывает экспрессию CD19 и CD22 в бластных клетках перед CART19 лечением, в то время как нижний ряд показывает фенотип болезни при рецидиве. Экспрессия CD22 сохранялась также при рецидиве, когда экспрессия CD19 прекратилась.

Фиг. 25 представляет собой набор графиков, показывающих экспрессию CD123 в бластных клетках, полученных от пациента с CD19-отрицательным заболеванием после CART19 лечения (клинические испытания UPCC04409/CHP959, пациент UPN, выделенный квадратом). Верхний ряд показывает экспрессию CD19 и CD123 в бластных клетках перед CART19 лечением, в то время как нижний ряд показывает фенотип болезни при рецидиве. Экспрессия CD123 сохранялась при рецидиве у большинства пациентов, хотя экспрессия CD19 прекратилась.

Фиг. 26 представляет собой график, показывающий срединное значение экспрессии CD19, CD22 и CD123 до и после CART19 лечения у пациентов с рецидивом с CD19-отрицательным заболеванием. Экспрессия CD19 не наблюдалась при рецидиве (94,25% против 0%, $p=0,0009$), тогда как экспрессия CD22 (99,20% против 97,30%, $p=ns$) и CD123 (63,00% против 48,75%, $p=ns$) все еще продолжалась. Для каждого пациента процент клеток, экспрессирующих указанный маркер, показан в виде одной точки данных.

Фиг. 27А и 27В представляют собой набор графиков, показывающих экспрессию CD22 в образцах у 16 г/г пациентов и 4 пациентов с рецидивом CD19-отрицательного

заболевания после лечения CART19 терапией. Образцы подвергали скринингу методом многопараметрической проточной цитометрией в отношении В-клеточного маркера, CD22. CD22 экспрессировался на высоком уровне ($> 60\%$) и гомогенно в бластных клетках 11/15 r/r ALL пациентов (фиг.27А). CD22 был положительным у 4/4 пациентов с рецидивом CD19-отрицательного лейкоза, как до (исходный уровень), так и после (рецидив CD19-отр.) (показано 2 пациента) CART19 лечения (фиг.27В). Стратегия гейтирования: низкий SSC $\rightarrow$ синглеты $\rightarrow$ живые $\rightarrow$ CD45dim

Фиг. 28А, 28В и 28С представляют собой набор графиков, показывающих воздействие CD22 CART на экспрессию CD19 и CD22. Показана схема двух конструкций CAR22 с разной ориентаций цепей (от Н до L и от L до Н) (фиг.28А). Анти-CD22 scFv (m971) оптимизировали и клонировали в мышинном CAR19 векторе, содержащем CD8 шарнирный, 41-BB костимулирующий и CD3-дзета сигнальный домены (фиг.28А). Показаны экспрессия CD19, CD22 и изотипного контроля на NALM6 ALL линии клеток в виде среднего значения интенсивности флуоресценции (MFI) (фиг.28В) и антитело-связывающая способность (ABC) (фиг.28С). В NALM-6 экспрессия CD19 была выше, чем экспрессия CD22. Однако в большинстве образцов первичных ALL уровни экспрессии CD19 и CD22 были одинаковыми (см. Фиг. 27А).

Фиг. 29А, 29В и 29С представляют собой набор графиков, показывающих нормальное размножение донорных Т-клеток для создания CART22 и CART19 (вместе с UTD клетками). Количество удвоений популяции (PD) в культуре по дням: в конце роста (день 11) CART22 и контрольные Т-клетки достигли примерно 4,5 PD, без значимого отличия по сравнению с CART19 или UTD клетками (фиг.29А). Объем Т-клеток (фл) в культуре по дням: в день 6 наблюдался максимальный объем (примерно 450 фл), а в последующие дни объем уменьшился до 300 фл, когда клетки собирали и замораживали. При сравнении с CART19 или UTD клетками значимое отличие отсутствовало (фиг.29В). На фиг.29С показана экспрессия CAR на CD4-положительных и CD8-положительных Т-клетках в день 11 роста. Гейтирование в отношении экспрессии CAR основано на UTD. Стратегия гейтирования: FSS vs SSC лимфоциты $\rightarrow$ синглеты $\rightarrow$ живые $\rightarrow$ CD3+.

Фиг. 30 представляет набор графиков, показывающих анализ дегрануляции CD107a с продуцированием внутрицитоплазматических цитокинов. CART19, CART22 HtoL и LtoH культивировали совместно с различными мишенями (одни, с PMA/IONOMYCIN, MOLM-14 и NALM-6). CART19 и CART22 HtoL показали высокие уровни дегрануляции CD107a, IL-2, IFNg и TNFa при совместном культивировании с ALL клеточной линией (NALM-6), но не при совместном культивировании с отрицательным контролем. UTD и CART22 LtoH не показали дегрануляцию и продуцирование цитокинов. Стратегия гейтирования: FSS vs SSC лимфоциты $\rightarrow$ синглеты $\rightarrow$ живые $\rightarrow$ CD3+.

Фиг. 31 представляет собой график, показывающий анализ гибели с использованием люциферазы. CART22 и CART19 HtoL клетки, но не UTD клетки, способны лизировать NALM-6 клетки при совместном культивировании os в течение 24 часов. Наблюдалась прямая корреляция между цитотоксической активностью и отношениями Е:Т с улучшенным эффектом против лейкемии при Е:Т отношении, равном 2:1 (78% и 75% случаев гибели для CART19 и CART22).

Фиг. 32А и 32В представляют собой набор графиков, на которых показан анализ пролиферации на основе CFSE. Совместное культивирование CART22 и CART19 с ALL линией клеток NALM-6 в течение 5 дней приводила к значительной пролиферации Т-клеток (94% и 92,9% соответственно). Также показаны контроли (ТСМ=только один носитель, PI=PMA/иономиоцин, MOLM-14) (фиг.32А). На гистограммах, показывающих динамику разведения CFSE в CART19 и CART22, большая часть Т-клеток подвергалась

множественным пролиферативным циклам (фиг.32B). Стратегия гейтирования: FSS vs SSC лимфоциты → синглеты → живые → CD3+.

Фиг. 33 представляет собой набор графиков, показывающих продуцирование цитокинов. CART22, CART19 и UTD инкубировали в течение 24 часов с различными облученными мишенями (одни, PMA/иономцин, MOLM-14 и NALM-6). При совместном культивировании с ALL линией клеток NALM-6 только CART22 и CART19 HtoL были способны высвобождать множество цитокинов (в данном случае показаны IFN γ , IL-2, GM-CSF, TNF α и MIP1b). Результаты показаны в виде среднего значения интенсивности флуоресценции (MFI).

Фиг. 34А и 34В представляют собой набор графиков, показывающих дегрануляцию Т-клеток с первичными бластными клетками ALL. Клетки CART22, CART19 и UTD инкубировали совместно с бластными клетками в течение 4 часов, полученными от ALL пациентов (CHP-959-101) в начале исследования и после CART19 лечения, когда пациент повторно заболел CD19-отрицательным заболеванием. Как CART19, так и CART22 были способны к дегрануляции на исходном уровне (когда бластные клетки представляли собой CD19+ и CD22+), но в случае рецидиве только CART22 оставались способными к дегрануляции (когда заболевание представляло собой CD19-отр.) (фиг.34А). Двумерные контурные карты, показывающие дегрануляцию CD107a в CD8-положительных и CD8-отрицательных CART19 и CART22 эффекторах после инкубации с образцом CHP101 при рецидиве, демонстрируют, что только CART22 показали дегрануляцию как в CD8, так и в CD4 Т-клетках (фиг. 34В). Стратегия гейтирования: FSS vs SSC лимфоциты → синглеты → живые → CD3+.

Фиг. 35А, 35В, 35С и 35D представляют собой набор графиков, показывающих эффективность CART22 *in vivo* против NALM-6. А. Схема эксперимента: 1 миллион NALM-6 люциферазы+ клеток/мышь вводили *iv* мышам линии NSG. Через 6 дней оценивали приживление опухоли с помощью биолюминесценции. Затем мышей рандомизировали для введения нетрансдуцированных Т-клеток или разных доз CART22 (от 1,25 до 5 млн. клеток/мышь с 75%-ной экспрессией CAR). Затем мышей обследовали на размер опухоли, рост PB Т-клеток и выживаемость (фиг.35А). Измеряли дозозависимый ответ на лейкемию в зависимости от размера опухоли с помощью биолюминесценции (BLI). Мыши, получавшие 5 $\times$ 10⁶ CART22 клетки, продемонстрировали лучший контроль опухоли (фиг.35В). Мыши, обработанные CART22, показали статистически значимое улучшение общей выживаемости (OS) по сравнению с мышами, получавшими UTD-клетки. Для OS наблюдалась значимая корреляция между более высокой дозой CART22 и лучшей OS (фиг.35С). Рост Т-клеток *in vivo* контролировали еженедельно путем отбора крови из ретроорбитального синуса. Через неделю после инфузии Т-клеток, мыши, получавшие более высокую дозу CART22, показали улучшенный рост CART (медиана 12 Т-клеток/мкл) (фиг.35D).

Фиг. 36А и 36В представляют собой набор графиков, показывающих *in vivo* сравнение между CART22 и CART19 относительно NALM-6. Схема эксперимента: 1 миллион NALM-6 люцифераза+ клеток/мышь вводили *iv* мышам линии NSG. Через 6 дней оценивали приживление опухоли с помощью биолюминесценции. Затем мышей рандомизировали для приема нетрансдуцированных Т-клеток, CART19 или CART22 (5 миллионов общих клеток с 75% экспрессией CAR). Затем мышей обследовали на размер опухоли, рост PB Т-клеток и выживаемость (фиг.36А). Согласно оценке размера опухоли по данным биолюминесценции (BLI), реакция против лейкемии наблюдалась у мышей, получавших CART22 и CART19, тогда как мыши UTD быстро прогрессировали (фиг.36В). Мыши, обработанные CART19, показали более высокую общую выживаемость (OS)

по сравнению с CART22, возможно, из-за различного уровня экспрессии мишени в NALM-6 (CD19 >> CD22) (фиг.36С).

Фиг. 37А и 37В представляют собой набор графиков, показывающих *in vivo* сравнение между CART22 и CART19 в модели первичной ALL. Бластные клетки пациентов с первичным ALL (JH331) пассировали *in vivo* и трансдуцировали люциферазой для отслеживания размера опухоли. Схема эксперимента: 1 миллион JH331 люциферазы+ клеток/мышь вводили *iv* мышам линии NSG. Через 14 дней оценивали приживление опухоли с помощью биолюминесценции. Затем мышей рандомизировали для приема нетрансдуцированных Т-клеток, CART19 или CART22 (5 миллионов общих клеток с 75% экспрессией CAR). После этого мышей обследовали на размер опухоли, рост РВ Т-клеток и выживаемость (фиг.37А). Согласно оценке размера опухоли по данным биолюминесценции (BLI), реакция против лейкемии наблюдалась у мышей, получавших CART22 и CART19, тогда как мыши UTD быстро прогрессировали (фиг.37В).

Фиг. 38А, 38В и 38С представляют собой серию изображений, показывающих тканевые микрочипы для экспрессии CD22 в 28 нормальных тканях человека, полученных с помощью иммуногистохимического окрашивания. Лимфоидные органы оказались положительными в отношении экспрессии CD22 (миндалины, лимфатические узлы, селезенка и тимус) (фиг.38А). Нелимфоидные органы не показали экспрессию CD22 (фиг.38В). CD22-положительные резидентные В-клетки наблюдались во многих тканях (фиг.38С). *=неспецифическое окрашивание.

Фиг. 39 представляет собой график, показывающий данные экспрессии CD22 РНК из GeneAtlas U133А. Высокий уровень экспрессии CD22 наблюдался в В-клетках, миндалинах и лимфатических узлах. В-лимфобластные клетки и клетки лейкоза/лимфомы также были высоко положительными.

Фиг. 40 представляет собой набор графиков, демонстрирующих анализ токсичности CART22 по высвобождению хрома 51. Как CART22, так и CART19 клетки, но не UTD-клетки, вызывали лизис ALL клеток линии NALM-6. Цитотоксический эффект CART22 не наблюдался ни в одной нормальной ткани (CD34+, предшественники нейронов человека или нейроны и кератиноциты), ни в контроле (клеточная линия K562).

На фиг.41 приведено графическое представление экспрессии CAR в клетках JNL, трансдуцированных конструкциями анти-CD123 CAR, согласно данным FACS, которая выражена в проценте клеток с сигналом выше уровня сигнала в нестрандуцированных (CAR -отрицательных) клетках с использованием белка L в качестве агента детектирования.

На фиг. 42А, 42В и 42С показано графическое представление CD123 CAR активности в клетках JNL. Конструкции анти-CD123 CAR оценивали на активность с использованием клеточной линии Jurkat, содержащей репортер люциферазы, находящийся под управлением промотора NFAT (называемой JNL клетками). Активность CAR измеряли по активации этого репортера, управляемого NFAT.

На фиг. 43А и 43В показана экспрессия и активность CD123. На фиг. 43А приведено графическое представление экспрессии CAR123 CAR в первичных Т-клетках. Процент трансдуцированных клеток (экспрессирующих анти-CD123 CAR на поверхности клетки) и их относительную интенсивность флуоресценции, отражающую экспрессию, определяли методом проточной цитометрии на приборе BD LSRFortessa или BD-FACSCanto с использованием L белка в качестве агента детектирования. Графические гистограммы гейтирования относительной интенсивности флуоресценции от FACS интенсивности для сигнала, с уровнем превышающим у неокрашенных клеток, показывают процент трансдуцированных Т-клеток. Трансдукция привела к появлению

CAR положительных клеток в количестве от 12 до 42%. На фиг. 43В приведено графическое представление CD123 CART опосредованной гибели клеток. Гибель Т-клеток была связана с клетками MOLM13 острого миелогенного лейкоза, экспрессирующими CD123, которые стабильно экспрессировали люциферазу.

5 Нетрансдуцированные Т-клетки использовались для определения фонового уровня неспецифической гибели. Цитолитическую активность CART-CD123 измеряли при отношении клеток эффекторы-мишени 4:1 при 2-кратных разбавлениях Т-клеток, причем эффекторы определялись как Т-клетки, экспрессирующие химерный анти-CD123 рецептор. Анализ инициировали путем смешивания соответствующего количества Т-клеток с постоянным количеством клеток-мишеней. Через 20 часов сигнал люциферазы
10 измеряли с помощью набора для анализа люциферазы Bright-Glo™ на приборе EnVision.

На фиг. 44А и 44В показана эффективность трансдукции Т-клеток CD123 CAR. На фиг. 44А показана эффективность трансдукции Т-клеток 1172 и 1176. На фиг. 44В показана эффективность трансдукции Т-клеток CD123 CAR 2-4.

15 На фиг. 45 показана проточная цитометрия CD123 CAR 2-4 и 1172 и 1176 для определения отношения CD4:CD8.

На фиг.46 показана дегрануляция CD123 CAR 2-4 и 1172 и 1176 при воздействии опухолевых клеток CD123+.

20 На фиг.47 показано графическое представление анализа люциферазы для оценки цитотоксичности клеток CART (клонов NVS 2-4, 1172 и 1176) в отношении опухолевых клеток-мишеней (MOLM14).

На фиг.48 показано сравнение размера опухоли у мышей NSG с инъекцией клеток MOLM14, экспрессирующих люциферазу, на D6 (до инъекции CART), и день 13 (через 6 дней после инъекции клонов NVS 2-4, 1172 или 1176) или в день 20.

25 На фиг.49А, 49В, 49С, 49D, 49Е и 49F показано, что CD123 имеют высокий уровень экспрессии при рецидиве CD19-отрицательного острого В-клеточного лимфоидного лейкоза, произошедшем после CART19 лечения. На фиг. 49А показана экспрессия CD123 по сравнению с CD19 в 42 образцах с рецидивом ALL/рефрактерных ALL. На фиг. 49В показана ко-экспрессия CD123 и CD19 в В-ALL бластных клетках. Гейтированные
30 бластные клетки (низкий SSC, синглетные, живые, CD45dim). На фиг. 49С показана стратегия гейтирования для стволовых клеток лейкемии (LSC). В этом подмножестве CD123 имеет высокий уровень экспрессии. На фиг. 49D показаны ко-экспрессия CD123 и CD19 и результаты FISH анализа. На фиг. 49Е и 49F показано сравнение экспрессии CD19 и CD123 в начале или после рецидива.

35 На фиг. 50А, 50В, 50С, 50D, 50Е и 50F показаны результаты различных *in vitro* анализов с использованием Т-клеток, экспрессирующих CD19 CAR (CAR19) или CD123 CAR (CAR123). На фиг. 50А показана экспрессия CD19 и CD123; на фиг. 50В показан анализ дегрануляции CD107a; на фиг. 50С показана способность направленной гибели клеток; на фиг. 50D и 50Е показана способность к пролиферации; на фиг. 50F показано
40 продуцирование цитокинов для указанных цитокинов.

На фиг. 51А, 51В и 51С показано, что CART клетки, экспрессирующие CD19 CAR (CAR19) или CD123 CAR (CAR123), имеют противоопухолевый эффект в *in vivo* мышинной модели. На фиг. 51А показан размер опухоли, визуализированной с помощью биолюминесценции; на фиг. 51В показана общая кривая выживаемости мышей,
45 получивших CART терапию; и на фиг. 51С показан рост клеток CART123 в периферической крови.

На фиг. 52А, 52В, 52С, 52D, 52Е и 52F показано, что CART123 активен в *in vivo* мышинной модели с рецидивом при потере антигена. На фиг. 52А показана

экспериментальная схема; на фиг. 52В показано прогрессирование заболевания, визуализированное с помощью биолюминесценции на исходном уровне и после рецидива, в отношении экспрессии CD19 (верхний график) и в ответ на лечение CART19 терапией (нижний график); на фиг. 52С показаны биолюминесцентные изображения мышей, которым ввели нетрансдуцированные Т-клетки или клетки CART19; на фиг. 52D показана экспериментальная схема CART19 или CART123 лечения; на фиг. 52Е показано прогрессирование заболевания; и на фиг. 52F показана общая выживаемость мышей, получивших лечение.

На фиг. 53А, 53В и 53С показано ALL-CART-взаимодействие в костном мозге черепа мышей с ксенотрансплантатом. На фиг. 53А показана экспериментальная схема; на фиг. 53В показаны репрезентативные многофотонные XY-двумерные изображения CART19 и CART123 клеток, взаимодействующих с ALL опухолью, которые были созданы для экспрессии либо CD19 и CD123, либо только CD123 (подвижные клетки отмечены кружками, выделенными пунктирной линией, неподвижные клетки обозначены стрелками); и фиг. 53С представляет собой графическое представление изображений, полученных при помощи микроскопа.

На фиг. 54А, 54В и 54С показано предотвращение CD19-отрицательных рецидивов с использованием CART19 и CART123. На фиг. 54А показана экспериментальная схема; на фиг. 54В показано прогрессирование заболевания (размер опухоли, представленный BLI) у мышей, получавших нетрансдуцированные Т-клетки (верхний график), CART19 (средний график) или комбинацию CART19 и CART123 (нижний график); и на фиг. 54С показана общая выживаемость в этом эксперименте.

На фиг. 55А и 55В, показаны Т-клетки, экспрессирующие как CAR19, так и CAR123 (фиг.55А), и результаты анализа дегрануляции (фиг.55В).

На фиг. 56А и 56В показаны характеристики ALL бластных клеток. На фиг. 56А показана экспрессия различных маркеров CD19, CD123, CD10, CD34 и CD20; и на фиг. 56В показана стратегия гейтирования для сортировки CD19-CD123+ клеток.

На фиг. 57А, 57В, 57С и 57D показана активность CART123 против лейкемии. На фиг. 57А показана экспрессия CD19 и CD123 в клетках NALM6; на фиг. 57В показан размер опухоли (представленный BLI) в ответ на CART19 или CART123 терапию; на фиг. 57С показана общая выживаемость мышей, которым вводили CART19 или CART123; и на фиг. 57D показана общая выживаемость мышей, которым вводили различные дозы CART123.

На фиг. 58А и 58В показана характеристика *in vivo* модели рецидива при потере антигена. На фиг. 58А показана экспрессия CD123 при рецидиве CD19-отрицательного заболевания; и на фиг. 58В показан анализ дегрануляции клеток CART19 или CART123 при культивировании с исходными или рецидивными клетками *in vitro*.

На фиг. 59 показано, что пролиферация трансдуцированных Т-клеток, экспрессирующих CAR, усиливается низкими дозами RAD001 в системе клеточной культуры. CART культивировали совместно с клетками NALM6 (Nalm-6) в присутствии различных концентраций RAD001 (нМ). Количество CAR-положительных CD3-положительных Т-клеток (черные) и общих Т-клеток (белые) оценивали через 4 дня совместного культивирования.

На фиг. 60 показано измерение роста опухоли клеток NALM6-luc с ежедневной дозировкой RAD001 при дозах 0,3, 1, 3 и 10 мг/кг (мПК) или при введении носителя. Круги обозначают носитель; квадраты обозначают 10 мг/кг дозу RAD001; треугольники обозначают дозу 3 мг/кг RAD001, перевернутые треугольники обозначают дозу 1 мг/кг RAD001; и шестиугольники обозначают дозу 0,3 мг/кг RAD001.

На фиг. 61А и 61В показаны фармакокинетические кривые, демонстрирующие количество RAD001 в крови мышей NSG с NALM6 опухолью. На фиг. 61А показан день 0 PK после первой дозы RAD001. На фиг. 61В показан день 14 PK после окончательной дозы RAD001. Шестиугольники обозначают 10 мг/кг дозу RAD001; квадраты обозначают 1 мг/кг дозы RAD001; треугольники обозначают 3 мг/кг дозу RAD001; и х обозначают 10 мг/кг дозу RAD001.

На фиг. 62А и 62В показана *in vivo* пролиферация гуманизированных клеток CD19 CART с дозой RAD001 и без. Низкие ежедневные дозы RAD001 (0,003 мг/кг) приводят к усилению пролиферации CAR T-клеток, превышающей нормальный уровень пролиферации huCAR19. На фиг. 62А показаны CD4+ CAR T-клетки; на фиг. 62В показаны CD8+ CAR T-клетки. Круги обозначают PBS; квадраты обозначают huCTL019; треугольники обозначают huCTL019 с 3 мг/кг RAD001; перевернутые треугольники обозначают huCTL019 с 0,3 мг/кг RAD001; шестиугольники обозначают huCTL019 с 0,03 мг/кг RAD001; и круги обозначают huCTL019 с 0,003 мг/кг RAD001.

На фиг. 63 показан мультиплексный анализ FHC AQUA, демонстрирующий значимое отличие между популяциями клеток CD3+/PD-1+ в первичных и вторичных образцах людей-пациентов с DLBCL.

На фиг. 64 показан анализ AQUA, демонстрирующий различные уровни CD19 (нижняя панель) и PD-L1 (верхняя панель) в первичных и вторичных участках образцов DLBCL. В общей сложности 40 образцов, полученных от людей-пациентов с DLBCL, 25 из первичных и 15 из вторичных участков, были подвергнуты мультиплексному FHC анализу и последующему AQUA анализу для идентификации уровней экспрессии CD19 и PD-L1 белков.

На фиг. 65 схематически показаны две популяции CAR-экспрессирующих клеток. В популяции слева (объединенной) каждая клетка экспрессирует один тип CAR. В популяции справа (бицистронный CAR) каждая клетка экспрессирует два типа CAR.

На фиг. 66 показаны диаграммы бицистронных CAR. Верхний CAR имеет CD19 CAR и CD22 CAR, разделенные сайтом расщепления протеазой P2A. Нижний CAR имеет CD19 CAR и CD123 CAR, разделенные сайтом расщепления протеазой P2A.

На фиг. 67 показана ко-экспрессия CD19 и CD22 CAR из бицистронного вектора.

На фиг. 68, верхняя панель, показана ко-экспрессия CD19 и CD123 CAR из бицистронного вектора. На фиг. 68, нижняя панель, показан антилейкемический эффект этих клеток.

На фиг. 69 показана опухолевая масса у мышей, несущих CD19-отрицательные B-ALL ксенотрансплантаты, после введения UTD-контроля, CART19 или CART22.

На фиг. 70 показана экспрессия PD-L1, PD1, LAG3 и TIM3 (слева направо в каждом наборе из четырех полос на гистограмме) в образцах лимфатических узлов и костного мозга у пяти CR пациентов, одного неклассифицированного пациента и шести PD пациентов.

Фиг. 71 представляет собой график, показывающий активацию (в RLU) нескольких конструкций CD22 CAR в присутствии и в отсутствие конкурента m971.

Фиг. 72 представляет собой график, показывающий активацию (в RLU) дополнительных конструкций CD22 CAR.

На фиг. 73 приведены три гистограммы, показывающие активность CD22 CAR в анализе IFN-гамма.

На фиг. 74 показана связывающая активность CD22-64 и CD22-65 CAR.

Фиг. 75 представляет собой диаграмму, отображающую эпитопы, связанные различными CD22 scFv.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют те же самые значения, как они обычно понимаются специалистом в соответствующей области техники, к которой относится данное изобретение.

Единственное число подразумевает одно или более (т.е., по меньшей мере, одно) в отношении грамматического объекта, упоминаемого в статье. В качестве примера "элемент" означает один элемент или более элементов.

Термин "примерно", когда речь идет об измеряемом значении, таком как количество, временной интервал и т.п., означает интервал изменений $\pm 20\%$ или в некоторых случаях $\pm 10\%$ или в некоторых случаях $\pm 5\%$ или в некоторых случаях $\pm 1\%$ или в некоторых случаях $\pm 0,1\%$ от указанного значения, в той мере, в какой такие изменения являются подходящими для осуществления раскрытых способов.

Используемый в настоящем описании термин "аферез" относится к признанному в данной области экстракорпоральному процессу, посредством которого кровь донора или пациента берут у донора или пациента и пропускают через устройство, с помощью которого отделяют выбранный конкретный компонент(компоненты), а остаток возвращают в кровоток донора или пациента, например, путем ретрансфузии. Таким образом, "образец афереза" относится к образцу, полученному при помощи афереза.

Термин "биоэквивалентный" относится к количеству отличного от стандартного соединения (например, RAD001) агента, необходимому для получения эффекта, эквивалентного эффекту, вызываемому стандартной дозой или стандартным количеством стандартного соединения (например, RAD001). В одном из вариантов осуществления эффект представляет собой уровень ингибирования mTOR, например, измеренный по ингибированию P70 S6 киназы, например, путем оценки при помощи *in vivo* или *in vitro* анализа, например, измеренный при помощи раскрытого в настоящем описании анализа, например, Boulay анализа, или путем измерения уровня фосфорилированного S6 Вестерн-блоттингом. В одном из вариантов осуществления эффект представляет собой изменение отношения PD-1 положительных/PD-1 отрицательных Т-клеток, измеренное путем сортировки клеток. В одном из вариантов осуществления биоэквивалентное количество или доза ингибитора mTOR представляет собой количество или дозу, которая обеспечивает такой же уровень ингибирования киназы P70 S6, как и стандартная доза или стандартное количество стандартного соединения. В одном из вариантов осуществления биоэквивалентное количество или доза ингибитора mTOR представляет собой количество или дозу, которая обеспечивает такой же уровень изменения отношения PD-1 положительных/PD-1 отрицательных Т-клеток, как и стандартная доза или стандартное количество стандартного соединения.

Термин "ингибирование" или "ингибитор" включает уменьшение определенного параметра, например активности заданной молекулы, например CD20, CD10, CD19, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a. Например, этот термин включает ингибирование активности, например активности CD20, CD10, CD19, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a, по меньшей мере, на 5%, 10%, 20%, 30%, 40% и более. Таким образом, ингибирование не должно быть равным 100%. Активность в отношении ингибиторов может быть определена, как раскрыто в настоящем описании или с помощью анализов, известных в данной области. "В-клеточный ингибитор" представляет собой молекулу, например, малую молекулу, антитело, CAR или клетку, содержащую CAR, который вызывает уменьшение

определенного параметра, например активности, например роста или пролиферации, В-клеток или который вызывает уменьшение определенного параметра, например активности, молекулы, связанной с В-клеткой. Неограничивающие примеры молекул, связанных с В-клеткой, включают белки, экспрессируемые на поверхности В-клеток, например CD20, CD10, CD19, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a.

Термин "химерный антигенный рецептор" или, альтернативно, "CAR" относится к набору полипептидов, обычно двух в простейших вариантах осуществления, которые, находясь в иммунной эффекторной клетке, обеспечивают этой клетке специфичность в отношении клетки-мишени, как правило, раковой клетки с образованием внутриклеточного сигнала. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит, по меньшей мере, внеклеточный антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и цитоплазматический сигнальный домен (также называемый в настоящем описании "внутриклеточным сигнальным доменом"), содержащий функциональный сигнальный домен, полученный из стимулирующей молекулы и/или костимулирующей молекулы, как определено ниже. В некоторых вариантах осуществления набор полипептидов находится в одной и той же полипептидной цепи, например, содержит химерный слитый белок. В некоторых вариантах осуществления набор содержит полипептиды, которые не являются смежными друг с другом, например, полипептиды находящиеся в разных полипептидных цепях. В некоторых вариантах осуществления набор полипептидов включает димеризационный переключатель, который при наличии молекулы димеризации может связывать полипептиды друг с другом, например, может связывать антигенсвязывающий домен с внутриклеточным сигнальным доменом. В одном из аспектов стимулирующая молекула CAR представляет собой дзета-цепь, связанную с Т-клеточным рецепторным комплексом (например, CD3-дзета). В одном из аспектов цитоплазматический сигнальный домен содержит первичный сигнальный домен (например, первичный сигнальный домен CD3-дзета). В одном из аспектов цитоплазматический сигнальный домен дополнительно содержит один или более функциональных сигнальных доменов, полученных по меньшей мере из одной костимулирующей молекулы, как определено ниже. В одном из аспектов костимулирующую молекулу выбирают из раскрытых в настоящем описании костимулирующих молекул, например 4-1BB (т.е., CD137), CD27 и/или CD28. В одном из аспектов CAR содержит химерный слитый белок, включающий внеклеточный антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен, содержащий функциональный сигнальный домен, полученный из стимулирующей молекулы. В одном из аспектов CAR содержит химерный слитый белок, содержащий внеклеточный антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен, содержащий функциональный сигнальный домен, полученный из костимулирующей молекулы, и функциональный сигнальный домен, полученный из стимулирующей молекулы. В одном из аспектов CAR содержит химерный слитый белок, включающий внеклеточный антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен, содержащий два функциональных сигнальных домена, полученных из одной или более костимулирующих молекул, и функциональный сигнальный домен, полученный из стимулирующей молекулы. В одном из аспектов CAR содержит химерный слитый белок, включающий внеклеточный антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен, содержащий по меньшей мере два функциональных сигнальных домена, полученных из одной или более костимулирующих молекул, и функциональный

сигнальный домен, полученный из стимулирующей молекулы. В одном из аспектов CAR содержит необязательную лидерную последовательность на аминоконце (N-ter) гибридного белка CAR. В одном из аспектов CAR дополнительно содержит лидерную последовательность на N-конце внеклеточного антигенсвязывающего домена, причем лидерная последовательность необязательно отщепляется от антигенсвязывающего домена (например, scFv) во время клеточного процессинга и размещения CAR на клеточной мембране.

Фраза "заболевание, связанное с экспрессией CD20", как используется в настоящем описании, включает, без ограничения, заболевание, связанное с экспрессией CD20 (например, CD20 дикого типа или мутантного) или состояние, связанное с клетками, которые экспрессируют, или в любой момент времени экспрессируют, CD20 (например, CD20 дикого типа или мутантный), включая, например, пролиферативное заболевание, такое как рак или злокачественное новообразование, или предраковое состояние, такое как миелодисплазия, миелодиспластический синдром или прелейкемия; или является не относящимся к раку индикатором, связанным с клетками, экспрессирующими CD20 (например, CD20 дикого типа или мутантный). Во избежание сомнений, заболевание, связанное с экспрессией CD20, может включать состояние, связанное с клетками, которые в настоящее время не экспрессируют CD20, например из-за подавления экспрессии CD20, например из-за лечения молекулой, нацеленной на CD20, например CD20 CAR, но которые в какой-то момент времени экспрессировали CD20. В одном из аспектов рак, связанный с экспрессией CD20, представляет собой гематологический рак. В одном из аспектов гематологический рак включает, без ограничения, AML, миелодиспластический синдром, ALL, волосатоклеточный лейкоз, пролимфоцитарную лейкемию, хронический миелолейкоз, лимфому Ходжкина, бластоидную плазмцитоидную дендритоклеточную неоплазию и т.п. Другое заболевание, связанное с экспрессией CD20, включает, без ограничения, например, атипичные и/или неклассические раковые заболевания, злокачественные опухоли, предраковые состояния или пролиферативные заболевания, связанные с экспрессией CD20. Также могут быть включены не относящиеся к раку индикаторы, связанные с экспрессией CD20. В некоторых вариантах осуществления клетки, экспрессирующие CD20, экспрессируют, или в любой момент времени экспрессировали, мРНК CD20. В одном из вариантов осуществления клетки, экспрессирующие CD20, продуцируют белок CD20 (например, дикого типа или мутантный), и белок CD20 может присутствовать в нормальных уровнях или пониженных уровнях. В одном из варианте осуществления клетки, экспрессирующие CD20, продуцировали детектируемые уровни белка CD20 в одной временной точке, а впоследствии продуцировали по существу не детектируемый уровень белка CD20.

Используемая в настоящем описании фраза "заболевание, связанное с экспрессией CD22" включает, без ограничения, заболевание, связанное с экспрессией CD22 (например, CD22 дикого типа или мутантного), или состояние, связанное с клетками, которые экспрессируют, или в любой момент времени экспрессировали, CD22 (например, CD22 дикого типа или мутантный), включая, например, пролиферативное заболевание, такое как рак или злокачественное новообразование, или предраковое состояние, такое как миелодисплазия, миелодиспластический синдром или прелейкемия; или является не относящимся к раку индикатором, связанным с клетками, которые экспрессируют CD22 (например, CD22 дикого типа или мутантный). Во избежание сомнений, заболевание, связанное с экспрессией CD22, может включать состояние, связанное с клетками, которые в настоящее время не экспрессируют CD22, например из-за подавления экспрессии CD22, например из-за лечения молекулой, нацеленной на CD22, например

CD22 CAR, но которые в какой-то момент времени экспрессировали CD22. В одном из аспектов рак, связанный с экспрессией CD22, представляет собой гематологический рак. В одном из аспектов гематологический рак включает, без ограничения, AML, миелодиспластический синдром, ALL, волосатоклеточный лейкоз, пролимфоцитарную лейкемию, хронический миелолейкоз, лимфому Ходжкина, бластоидную плазмоцитоидную дендритоклеточную неоплазию и т.п. Другое заболевание, связанное с экспрессией CD22, включает, без ограничения, например, атипичные и/или неклассические раковые заболевания, злокачественные опухоли, предраковые состояния или пролиферативные заболевания, связанные с экспрессией CD22. Также могут быть включены не относящиеся к раку индикаторы, связанные с экспрессией CD22. В некоторых вариантах осуществления клетки, экспрессирующие CD22, экспрессируют, или в любой момент времени экспрессировали, мРНК CD22. В одном из вариантов осуществления клетки, экспрессирующие CD22, продуцируют белок CD22 (например, дикого типа или мутантный), и белок CD22 может присутствовать в нормальных уровнях или пониженных уровнях. В одном из вариантов осуществления клетки, экспрессирующие CD22, продуцировали детектируемые уровни белка CD22 в одной временной точке, а впоследствии продуцировали практически не детектируемый уровень белка CD22.

Как используется в настоящем описании, если не указано иное, термины "предупреждать", "предупреждение" и "профилактика" относятся к действию, которое происходит до того, как субъект начал страдать от состояния или рецидива этого состояния. Профилактика не должна приводить к полному предупреждению состояния; под этим термином также следует понимать частичное предупреждение или облегчение состояния или симптома состояния, или снижение риска развития состояния.

Вводимый "в комбинации", как используется в настоящем описании, означает, что субъект получает два (или более) разных типа лечения во время поражения расстройством, например, предоставляется два или более типа лечения после того, как у субъекта было диагностировано расстройство и до излечения или устранения расстройства или прекращения процесса лечения по другим причинам. В некоторых вариантах осуществления предоставление одного типа лечения продолжается, когда начинается предоставление второго, таким образом они перекрываются с точки зрения введения. Иногда это называется "одновременной" или "параллельной доставкой". В других вариантах осуществления предоставление одного типа лечения заканчивается до начала другого. В некоторых вариантах осуществления любого из указанных выше случаев, лечение является более эффективным из-за комбинированного введения. Например, второй тип лечения более эффективен, например, эквивалентный эффект наблюдается при меньших затратах в случае второго типа лечения, или во втором типе лечения симптомы уменьшаются в большей степени, чем можно было бы наблюдать, если бы второй тип лечения проводился в отсутствие первого типа лечения, или аналогично для первого типа лечения. В некоторых вариантах осуществления доставка является такой, что она приводит к уменьшению симптома или другого параметра, связанного с расстройством, в большей степени, чем это можно наблюдать в случае одного типа лечения, получаемого в отсутствие другого типа лечения. Эффект двух типов лечения может быть частично аддитивным, полностью аддитивным или более, чем аддитивным. Доставка может быть такой, что эффект первого предоставленного типа лечения все еще является детектируемым при предоставлении второго типа лечения. В одном из вариантов осуществления клетку, экспрессирующую CAR, вводят в дозе и/или в режиме дозирования, как раскрыто в настоящем описании, и ингибитор В-клеток

или агент, который усиливает активность клетки, экспрессирующей CD19 CAR, вводят в дозе и/или в режиме дозирования, как раскрыто в настоящем описании.

"Полученный из", как используется в настоящем описании, указывает на связь между первой и второй молекулами. Обычно это относится к структурному сходству между первой молекулой и второй молекулой и не означает или не включает ограничение процесса или источника относительно первой молекулы, которая получена из второй молекулы. Например, в случае внутриклеточного сигнального домена, который получен из молекулы CD3-дзета, внутриклеточная сигнальная область сохраняет достаточную структуру CD3-дзета, которая обладает необходимой функцией, а именно способностью генерировать сигнал в соответствующих условиях. Это не означает или не включает ограничение относительно конкретного процесса создания внутриклеточного сигнального домена, например, это не означает, что для обеспечения внутриклеточного сигнального домена необходимо начинать с последовательности CD3-дзета и удалять нежелательную последовательность или вводить мутации для получения внутриклеточного сигнального домена.

Термин "сигнальный домен" относится к функциональной части белка, которая действует посредством передачи информации в клетку для регулирования клеточной активности через определенные сигнальные пути, генерируя вторичные мессенджеры или функционируя в качестве эффекторов путем ответа на такие мессенджеры.

Используемый в настоящем описании термин "CD19" относится к белку кластера дифференцировки 19, который является антигенной детерминантой, обнаруживаемой на клетках-предшественниках лейкемии. Последовательности человеческих и мышинных аминокислот и нуклеиновых кислот можно найти в публичной базе данных, такой как GenBank, UniProt и Swiss-Prot. Например, аминокислотную последовательность CD19 человека можно найти по номеру доступа № P15391 в базе данных UniProt/Swiss-Prot, а нуклеотидную последовательность, кодирующую CD19 человека, можно найти по номеру доступа № NM_001178098. Используемый в настоящем описании термин "CD19" включает белки, содержащие мутации, например точечные мутации, фрагменты, вставки, делеции и варианты сплайсинга полноразмерного CD19 дикого типа. Экспрессия CD19 характерна для большинства В-клеточных онкологических заболеваний, включая, например, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз и неходжкинскую лимфому. Другие клетки с экспрессией CD19 приведены ниже при определении "заболевания, связанного с экспрессией CD19". К ним также относится ранний маркер В-клеток-предшественников. См., например, Nicholson et al. Mol. Immun. 34 (16-17): 1157-1165 (1997). В одном из аспектов антигенсвязывающая часть CART распознает и связывает антиген внутри внеклеточного домена белка CD19. В одном из аспектов белок CD19 экспрессируется на раковой клетке.

Используемый в настоящем описании термин "антитело" относится к белку или полипептидной последовательности, полученной из молекулы иммуноглобулина, которая специфически связывается с антигеном. Антитела могут быть поликлональными или моноклональными, со множеством цепей или одной цепью, или интактными иммуноглобулинами и могут быть получены из природных источников или из рекомбинантных источников. Антитела могут быть тетрамерами молекул иммуноглобулина.

Термин "фрагмент антитела" относится, по меньшей мере, к одной части антитела, которая сохраняет способность специфически взаимодействовать (например, путем связывания, стерического препятствия, стабилизации/дестабилизации, пространственного распределения) с эпитопом антигена. Примеры фрагментов антител включают, без

ограничения, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv-фрагменты, scFv-фрагменты антитела, Fvs, связанные дисульфидными связями (sdFv), Fd-фрагмент, состоящий из доменов VH и CH1, линейные антитела, однодоменные антитела, такие как sdAb (VL или VH), домены VHH верблюда, мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител, таких как бивалентный фрагмент, содержащий два Fab-фрагмента, соединенных дисульфидным мостиком в шарнирной области, и изолированный CDR или другие фрагменты, связывающие эпитоп антитела. Антигенсвязывающий фрагмент также может быть включен в однодоменные антитела, макситела, минитела, наночастицы, интратела, диатела, триатела, тетратела, v-NAR и бис-scFv (см., например, Hollinger and Hudson, Nature Biotechnology 23:1126-1136, 2005). Антигенсвязывающие фрагменты также могут быть привиты на каркасы на основе полипептидов, такие как фибронектин типа III (Fn3) (см. патент США № 6,703,199, который описывает пептидные минитела на основе фибронектина).

Термин "scFv" относится к слитому белку, содержащему по меньшей мере один фрагмент антитела, включающий вариабельную область легкой цепи и по меньшей мере один фрагмент антитела, включающий вариабельную область тяжелой цепи, где вариабельные области легкой и тяжелой цепей связаны смежно, например, с помощью синтетического линкера, например короткого гибкого полипептидного линкера, который способен экспрессироваться как одноцепочечный полипептид, при этом scFv сохраняет специфичность интактного антитела, из которого он получен. Если не указано иное, scFv, как используется в настоящем описании, может иметь вариабельные области VL и VH, расположенные в любом порядке, например, относительно N-терминальных и C-терминальных концов полипептида, при этом scFv может содержать VL-линкер-VH или может содержать VH-линкер-VL.

Используемый в настоящем описании термин "определяющая комплементарность область" или "CDR" относится к аминокислотным последовательностям в вариабельных областях антитела, которые придают антигенную специфичность и обеспечивают сродство к связыванию. Например, в общем случае в каждой вариабельной области тяжелой цепи (например, HCDR1, HCDR2 и HCDR3) имеются три CDR, и три CDR - в каждой вариабельной области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3). Точные границы аминокислотной последовательности заданного CDR могут быть определены с использованием любой из нескольких хорошо известных схем, в том числе описанных у Kabat et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (схема нумерации по Kabat), Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273,927-948 (схема нумерации по Chothia) или их комбинации. Согласно схеме нумерации по Kabat в некоторых вариантах осуществления аминокислотные остатки CDR в вариабельной области тяжелой цепи (VH) имеют номера 31-35 (HCDR1), 50-65 (HCDR2) и 95-102 (HCDR3); а аминокислотные остатки CDR в вариабельной области легкой цепи (VL) имеют номера 24-34 (LCDR1), 50-56 (LCDR2) и 89-97 (LCDR3). Согласно схеме нумерации по Chothia в некоторых вариантах осуществления аминокислотные остатки CDR в VH имеют номера 26-32 (HCDR1), 52-56 (HCDR2) и 95-102 (HCDR3); а аминокислотные остатки CDR в VL имеют номера 26-32 (LCDR1), 50-52 (LCDR2) и 91-96 (LCDR3). В комбинированной схеме нумерации по Kabat и Chothia в некоторых вариантах осуществления CDR соответствуют аминокислотным остаткам, которые частично представляют собой CDR по Kabat, CDR по Chothia или согласно обоим схемам. Например, в некоторых вариантах осуществления CDR соответствуют аминокислотным остаткам 26-35 (HCDR1), 50-65 (HCDR2) и 95-102 (HCDR3) в VH, например VH млекопитающего, например VH человека; и аминокислотным остаткам

24-34 (LCDR1), 50-56 (LCDR2) и 89-97 (LCDR3) в VL, например VL млекопитающего, например VL человека.

Используемый в настоящем описании термин "связывающий домен" или "молекула антитела" относится к белку, например к цепи иммуноглобулина или его фрагменту, содержащему по меньшей мере одну последовательность вариабельного домена иммуноглобулина. Термин "связывающий домен" или "молекула антитела" охватывает антитела и фрагменты антител. В одном из вариантов осуществления молекула антитела представляет собой мультиспецифическую молекулу антитела, например, она содержит множество последовательностей вариабельного домена иммуноглобулина, причем первая последовательность вариабельного домена иммуноглобулина обладает специфичностью связывания с первым эпитопом, а вторая последовательность вариабельного домена иммуноглобулина из этого множества обладает специфичностью связывания со вторым эпитопом. В одном из вариантов осуществления молекула мультиспецифического антитела представляет собой молекулу биспецифического антитела. Биспецифическое антитело обладает специфичностью не более чем к двум антигенам. Биспецифическая молекула антитела характеризуется первой последовательностью вариабельного домена иммуноглобулина, которая обладает специфичностью связывания с первым эпитопом, и вторую последовательность вариабельного домена иммуноглобулина, которая обладает специфичностью связывания со вторым эпитопом.

Часть CAR по изобретению, содержащая антитело или его фрагмент, может существовать во множестве форм, в которых антигенсвязывающий домен экспрессируется как часть смежной полипептидной цепи, включающей, например, фрагмент одного домена (sdAb), одноцепочечное антитело (scFv), гуманизированное антитело или биспецифическое антитело (Harlow et al., 1999, In: Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY; Harlow et al., 1989, In: Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, New York; Houston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; Bird et al., 1988, Science 242:423-426). В одном из аспектов антигенсвязывающий домен CAR композиции по изобретению содержит фрагмент антитела. В другом аспекте CAR содержит фрагмент антитела, который содержит scFv.

Термин "тяжелая цепь антитела" относится к большему из двух типов полипептидных цепей, присутствующих в молекулах антител в их естественных конформациях, и обычно определяет класс, к которому относится антитело.

Термин "легкая цепь антитела" относится к меньшему из двух типов полипептидных цепей, присутствующих в молекулах антител в их естественных конформациях. Каппа (κ) и лямбда (λ) относятся к двум основным изотипам легкой цепи антитела.

Термин "рекомбинантное антитело" относится к антителу, которое создают, используя технологии рекомбинантной ДНК, такому как, например антитело, экспрессируемое системой экспрессии бактериофага или дрожжей. Этот термин также следует понимать как антитело, которое было получено с помощью синтеза молекулы ДНК, кодирующей антитело, где молекула ДНК экспрессирует белок антитела, или аминокислотной последовательности, определяющей антитело, причем ДНК или аминокислотная последовательность были получены с использованием методов рекомбинантной ДНК или аминокислотной последовательности, которые доступны и хорошо известны в данной области.

Термин "антиген" или "Ag" относится к молекуле, которая вызывает иммунный ответ. Этот иммунный ответ может включать либо продуцирование антител, либо активацию специфических иммунологически компетентных клеток, либо и то и другое.

Специалист в данной области поймет, что любая макромолекула, включая практически все белки или пептиды, может выступать в качестве антигена. Кроме того, антигены могут быть получены из рекомбинантной или геномной ДНК. Специалист в данной области техники поймет, что любая ДНК, которая содержит нуклеотидные последовательности или частичную нуклеотидную последовательность, кодирующую белок, который вызывает иммунный ответ, таким образом, кодирует "антиген" в том смысле, как этот термин используется в настоящем описании. Кроме того, специалист в данной области поймет, что антиген не должен кодироваться исключительно полноразмерной нуклеотидной последовательностью гена. Легко понять, что настоящее изобретение включает, без ограничения, использование частичных нуклеотидных последовательностей более чем одного гена, и что эти нуклеотидные последовательности расположены в различных комбинациях для кодирования полипептидов, которые вызывают желаемый иммунный ответ. Более того, специалист в данной области поймет, что антиген вообще необязательно должен кодироваться "геном". Легко понять, что антиген может быть синтезирован или может быть получен из биологического образца, или может представлять собой любую макромолекулу, кроме полипептида. Такой биологический образец может включать, без ограничения, образец ткани, образец опухоли, клетку или жидкость с другими биологическими компонентами.

Термины "конкурировать" или "перекрестно конкурировать" используются в настоящем описании взаимозаменяемо и указывают на способность молекулы антитела препятствовать связыванию молекулы антитела, например раскрытой а в настоящем описании анти-CD20 или CD22 молекулы антитела, с мишенью, например CD20 или CD22 человека. Препятствие для связывания может быть прямым или косвенным (например, посредством аллостерической модуляции молекулы антитела или мишени).

Степень, в которой молекула антитела может препятствовать связыванию другой молекулы антитела с мишенью и, следовательно, можно сказать, что она может конкурировать, может быть определена с помощью анализа конкурентного связывания, например, как раскрыто в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления анализ конкурентного связывания представляет собой количественный анализ конкурентного связывания. В некоторых вариантах осуществления считается, что первая молекула антитела конкурирует за связывание с мишенью со второй молекулой антитела, когда связывание первой молекулы антитела с мишенью уменьшается на 10% или более, например 20% или более, 30% или более, 40% или более, 50% или более, 55% или более, 60% или более, 65% или более, 70% или более, 75% или более, 80% или более, 85% или более, 90% или более, 95% или более, 98% или более, 99% или более в анализе конкурентного связывания (например, анализе конкурентного связывания, раскрытом в настоящем описании).

Используемый в настоящем описании термин "эпитоп" относится к фрагменту антигена (например, CD20 или CD22 человека), который специфически взаимодействует с молекулой антитела. Такие фрагменты, называемые здесь антигенными детерминантами, обычно содержат или являются частью таких элементов, как боковые цепи аминокислот или боковые цепи сахара. Антигенный детерминант может быть определен, например, способами, известными в данной области или раскрытыми в настоящем описании, например методом кристаллографии или путем обмена водород-дейтерий. По меньшей мере одна или некоторые части молекулы антитела, которые специфически взаимодействуют с антигенной детерминантой, обычно расположены в CDR. Обычно эпитоп имеет специфические трехмерные структурные характеристики. Обычно эпитоп имеет специфические характеристики заряда. Некоторые эпитопы

являются линейными эпитопами, а другие - конформационными эпитопами.

Термин "противораковый эффект" относится к биологическому эффекту, который может проявляться различными способами, включая, без ограничения, например, уменьшением размера опухоли, уменьшением количества раковых клеток, уменьшением количества метастазов, увеличением ожидаемой продолжительности жизни, уменьшением уровня пролиферации раковых клеток, снижением выживаемости раковых клеток или облегчением различных физиологических симптомов, связанных с раковым состоянием. "Противораковый эффект" также может проявляться в способности пептидов, полинуклеотидов, клеток и антител, раскрытых в настоящем описании, в принципе предотвращать возникновение рака. Термин "противораковый эффект" относится к биологическому эффекту, который может проявляться различными способами, включая, без ограничения, например, уменьшением размера опухоли, уменьшением количества опухолевых клеток, уменьшением уровня пролиферации опухолевых клеток или снижением выживаемости опухолевых клеток.

Термин "аутологичный" относится к любому материалу, полученному от одного и того же индивидуума, которому этот материал будет впоследствии вновь вводиться.

Термин "аллогенный" относится к любому материалу, полученному от другого животного того же вида, что и индивидуум, которому вводится этот материал. Два или более индивидуумов считаются аллогенными по отношению друг к другу, когда гены в одном или нескольких локусах не являются идентичными. В некоторых аспектах аллогенный материал от индивидуумов одного и того же вида может генетически отличаться в достаточной степени для обеспечения аллогенного взаимодействия.

Термин "ксеногенный" относится к трансплантату, полученному от животного другого вида.

Термин "рак" относится к заболеванию, характеризующему неконтролируемым ростом аберрантных клеток. Раковые клетки могут распространяться локально или через кровоток и лимфатическую систему в другие части тела. В настоящем описании представлены примеры различных видов рака и включают, без ограничения, рак молочной железы, рак простаты, рак яичников, рак шейки матки, рак кожи, рак поджелудочной железы, колоректальный рак, рак почек, рак печени, рак мозга, лимфому, лейкемию, рак легких и т.п. Термины "опухоль" и "рак" в настоящем описании используются взаимозаменяемо, например, оба термина охватывают плотные опухоли и гемобластоз, например, диффузные или циркулирующие опухоли. Используемый в настоящем описании термин "рак" или "опухоль" включает предраковые, а также злокачественные раковые образования и опухоли.

Термины "ассоциированный с раком антиген" или "опухолевый антиген" или "антиген пролиферативного расстройства" или "антиген, ассоциированный с пролиферативным расстройством" относятся взаимозаменяемо к молекуле (обычно белку, углеводу или липиду), которая предпочтительно экспрессируется на поверхности раковой клетки, полностью или в виде фрагмента (например, МНС/пептид), по сравнению с нормальной клеткой, и которая используется для предпочтительного нацеливания фармакологического агента на раковую клетку. В некоторых вариантах осуществления опухолевый антиген представляет собой маркер, экспрессируемый как нормальными клетками, так и раковыми клетками, например маркер клеточной линии, например CD19 на В-клетках. В некоторых аспектах опухолевые антигены по настоящему изобретению выделяют из рака, включая, без ограничения, первичную или метастатическую меланому, тимому, лимфому, саркому, рак легкого, рак печени, неходжкинскую лимфому, лимфому Ходжкина, лейкемию, рак матки, рак шейки матки,

рак мочевого пузыря, рак почек и аденокарциномы, такие как рак молочной железы, рак простаты, рак яичников, рак поджелудочной железы и т.п. В некоторых вариантах осуществления опухолевый антиген представляет собой антиген, который является общим для специфического пролиферативного расстройства. В некоторых вариантах осуществления ассоциированный с раком антиген представляет собой молекулу клеточной поверхности, для которой характерна сверхэкспрессия в раковой клетке по сравнению с нормальной клеткой, например, она экспрессируется сильнее в 1 раз, в 2 раза, 3 раза или более по сравнению с экспрессией в нормальной клетке. В некоторых вариантах осуществления ассоциированный с раком антиген представляет собой молекулу клеточной поверхности, которая ненадлежащим образом синтезируется в раковой клетке, например молекулу, которая содержит делеции, добавления или мутации по сравнению с молекулой, экспрессируемой в нормальной клетке. В некоторых вариантах осуществления ассоциированный с раком антиген будет экспрессироваться исключительно на клеточной поверхности раковой клетки полностью или в виде фрагмента (например, МНС/пептида) и не будет синтезироваться или экспрессироваться на поверхности нормальной клетки. В некоторых вариантах осуществления CAR по настоящему изобретению включает CAR, содержащий антигенсвязывающий домен (например, антитело или фрагмент антитела), который связывается с пептидом, презентруемым МНС. Как правило, пептиды, полученные из эндогенных белков, заполняют карманы молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I и распознаются Т-клеточными рецепторами (TCR) на CD8+ Т-лимфоцитах. Комплексы МНС класса I конститутивно экспрессируются всеми зародышевыми клетками. При раке вирус-специфический и/или опухолеспецифический пептид/МНС комплексы представляют собой уникальный для иммунотерапии класс мишеней на поверхности клеток. Были описаны TCR-подобные антитела, нацеленные на пептиды, полученные из вирусных или опухолевых антигенов в контексте лейкоцитарного антигена (HLA)-A1 или HLA-A2 человека (см., например, Sastry et al., J Virol. 2011 85(5):1935-1942; Sergeeva et al., Bood, 2011 117(16):4262-4272; Verma et al., J Immunol 2010 184(4):2156-2165; Willemsen et al., Gene Ther 2001 8(21):1601-1608; Dao et al., Sci Transl Med 2013 5(176):176ra33; Tassev et al., Cancer Gene Ther 2012 19(2):84-100). Например, TCR-подобное антитело может быть идентифицировано при скрининге библиотеки, такой как фаг-дисплейная библиотека scFv человека.

Фраза "заболевание, связанное с экспрессией CD19" включает, без ограничения, заболевание, связанное с экспрессией CD19 (например, CD19 дикого типа или мутантного), или состояние, связанное с клетками, которые экспрессируют, или в любой момент времени экспрессировали, CD19 (например, CD19 дикого типа или мутантный), включая, например, пролиферативное заболевание, такое как рак или злокачественное новообразование, или предраковое состояние, такое как миелодисплазия, миелодиспластический синдром или прелейкемия; или является не относящимся к раку индикатором, связанным с клетками, которые экспрессируют CD19. Во избежание сомнений, заболевание, связанное с экспрессией CD19, может включать состояние, связанное с клетками, которые в настоящее время не экспрессируют CD19, например из-за подавления экспрессии CD19, например из-за лечения молекулой, нацеленной на CD19, например CD19 CAR, но которые в какой-то момент времени экспрессировали CD19. В одном из аспектов рак, связанный с экспрессией CD19, представляет собой гематологический рак. В одном из аспектов, гематологический рак представляет собой лейкомию или лимфому. В одном из аспектов рак, связанный с экспрессией CD19, включает виды рака и злокачественные новообразования, включающие, без

ограничения, один или более острых лейкозов, включая, без ограничения, острый В-клеточный лимфоидный лейкоз (BALL), острый Т-клеточный лимфоидный лейкоз (TALL), острый лимфоидный лейкоз (ALL); один или более видов хронического лейкоза, включая, без ограничения, хроническую миелогенную лейкемию (CML) и хроническую лимфоцитарную лейкемию (CLL). Дополнительные виды гематологических состояний, связанных с экспрессией CD19, содержат, без ограничения, В-клеточную пролимфоцитарную лейкемию, бластоидную плазмцитоплазматическую дендритоклеточную неоплазию, лимфому Беркитта, диффузную В-крупноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому, волосатоклеточный лейкоз, мелкоклеточную или крупноклеточную фолликулярную лимфому, злокачественные лимфопролиферативные состояния, MALT-лимфому, лимфому мантийных клеток (MCL), лимфому маргинальной зоны, множественную миелому, миелодисплазию и миелодиспластический синдром, неходжкинскую лимфому, лимфому Ходжкина, плазмабластическую лимфому, неоплазию плазмцитоплазматических дендритных клеток, макроглобулинемию Вальденстрема и "прелейкемию", которые представляют собой разнообразную совокупность гематологических состояний, объединенных неэффективным продуцированием (или дисплазией) миелоидных клеток крови и т.п. Другие заболевания, связанные с экспрессией CD19, включают, без ограничения, например, атипичные и/или неклассические раковые заболевания, злокачественные новообразования, предраковые состояния или пролиферативные заболевания, связанные с экспрессией CD19. Не относящиеся к раку индикаторы, связанные с экспрессией CD19, включают, без ограничения, например, аутоиммунное заболевание (например, волчанку), воспалительные заболевания (аллергию и астму) и трансплантацию. В некоторых вариантах осуществления клетки, экспрессирующие CD19, экспрессируют, или в какой-то момент времени экспрессировали, мРНК CD19. В одном из вариантов осуществления клетки, экспрессирующие CD19, продуцируют белок CD19 (например, дикого типа или мутантный), и белок CD19 может присутствовать в нормальных уровнях или пониженных уровнях. В одном из вариантов осуществления клетки, экспрессирующие CD19, продуцировали детектируемые уровни белка CD19 в одной временной точке, а впоследствии продуцировали практически не детектируемый уровень белка CD19.

Термин "консервативные модификации последовательности" относится к модификациям аминокислот, которые не оказывают существенного влияния или не изменяют относящиеся к связыванию характеристики антитела или фрагмента антитела, содержащего аминокислотную последовательность. Такие консервативные модификации включают аминокислотные замены, добавления и делеции. Модификации могут быть введены в антитело или фрагмент антитела по изобретению стандартными методами, известными в данной области, такими как сайт-направленный мутагенез и ПЦР-опосредованный мутагенез. Консервативные аминокислотные замены представляют собой те, в которых аминокислотный остаток заменен аминокислотным остатком, имеющим сходную боковую цепь. Семейства аминокислотных остатков, имеющих сходные боковые цепи, были определены в данной области техники. Эти семейства включают аминокислоты с основными боковыми цепями (например, лизин, аргинин, гистидин), кислотными боковыми цепями (например, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота), незаряженными полярными боковыми цепями (например, глицин, аспарагин, глутамин, серин, треонин, тирозин, цистеин, триптофан), неполярными боковыми цепями (например, аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин, метионин), бета-разветвленными боковыми цепями (например, треонин, валин, изолейцин) и ароматическими боковыми цепями (например, тирозин,

фенилаланин, триптофан, гистидин). Таким образом, один или более аминокислотных остатков в CAR по изобретению могут быть заменены другими аминокислотными остатками из одного и того же семейства боковых цепей, а измененный CAR может быть протестирован с помощью описанных в настоящем описании функциональных

анализов. Термин "стимуляция" относится к первичному ответу, индуцированному связыванием стимулирующей молекулы (например, комплекса TCR/CD3 или CAR) с родственным ему лигандом (или опухолевым антигеном в случае CAR), тем самым опосредуя событие трансдукции сигнала, такого как, без ограничения, трансдукции сигнала через комплекс TCR/CD3 или трансдукции сигнала через соответствующий NK-рецептор или сигнальные домены CAR. Стимуляция может опосредовать измененную экспрессию определенных молекул.

Термин "стимулирующая молекула" относится к молекуле, экспрессируемой иммунной клеткой, например Т-клеткой, NK-клеткой или В-клеткой, которая обеспечивает цитоплазматическую сигнальную последовательность(последовательности), которые регулируют активацию иммунной клетки путем ее стимуляции в отношении по меньшей мере, некоторого аспекта пути передачи сигналов иммунной клетки. В одном из аспектов сигнал является первичным сигналом, который инициируется, например, связыванием комплекса TCR/CD3 с молекулой МНС, нагруженной пептидом, и который опосредует ответ Т-клеток, включая, без ограничений, пролиферацию, активацию, дифференциацию и т.п. Первичная цитоплазматическая сигнальная последовательность (также называемая "первичный сигнальный домен"), действие которой является стимулирующим, может содержать сигнальный мотив, который известен как активирующий мотив иммунорецептора на основе тирозина или ITAM. Примеры содержащей ITAM цитоплазматической сигнальной последовательности, которая особенно применима в изобретении, включает, без ограничения, последовательности, которые получены из CD3-дзета, общего FcR-гамма (FCER1G), Fc гамма RIIa, FcR бета (Fc Епсилон R1b), CD3 гамма, CD3 дельта, CD3 эпсилон, CD79a, CD79b, DAP10 и DAP12. В конкретном CAR по изобретению, внутриклеточный сигнальный домен в любом одном или более CAR по изобретению содержит внутриклеточную сигнальную последовательность, например, первичную сигнальную последовательность CD3-дзета. В конкретном CAR по изобретению первичная сигнальная последовательность CD3-дзета представляет собой последовательность, представленную как SEQ ID NO: 17, или эквивалентные остатки из видов, не относящихся к человеку, например мыши, грызуна, обезьяны, человекообразной обезьяны и т.п. В конкретном CAR по изобретению первичная сигнальная последовательность CD3-дзета представляет собой последовательность, представленную в SEQ ID NO: 43, или эквивалентные остатки из видов, не относящихся к человеку, например мыши, грызуна, обезьяны, человекообразной обезьяны и т.п.

Термин "антиген-презентирующая клетка" или "APC" относится к клетке иммунной системы, такой как вспомогательная клетка (например, В-клетка, дендритная клетка и т.п.), которая отображает чужеродный антиген, находящийся в комплексе с главными комплексами гистосовместимости (МНС) на своей поверхности. Т-клетки могут распознавать эти комплексы, используя свои Т-клеточные рецепторы (TCR). APC процессируют антигены и презентуют их Т-клеткам.

"Иммунная эффекторная клетка", как этот термин используется в настоящем описании, относится к клетке, которая участвует в иммунном ответе, например, в стимуляции эффекторного иммунного ответа. Примеры эффекторных иммунных клеток включают Т-клетки, например альфа/бета Т-клетки и гамма/дельта Т-клетки, В-клетки,

природные клетки-киллеры (NK), природные клетки Т-киллеры (NK-Т), тучные клетки и миелоидные фагоциты.

"Иммунная эффекторная функция или иммунный эффекторный ответ", как этот термин используется в настоящем описании, относится к функции или ответу, например к иммунной эффекторной клетке, которая усиливает или способствует иммунной атаке клетки-мишени. Например, иммунная эффекторная функция или ответ относится к свойству Т-клетки или NK-клетки, которое способствует гибели или подавлению роста или пролиферации клетки-мишени. В случае Т-клетки первичная стимуляция и костимуляция являются примерами иммунной эффекторной функции или ответа.

Термин "эффекторная функция" относится к специализированной функции клетки. Эффекторной функцией Т-клетки, например, может быть цитолитическая активность или хелперная активность, включая секрецию цитокинов.

"Внутриклеточный сигнальный домен", как этот термин используется в настоящем описании, относится к внутриклеточной части молекулы. Внутриклеточный сигнальный домен может генерировать сигнал, который стимулирует иммунную эффекторную функцию клетки, содержащей CAR, например CART-клетки. Примеры иммунной эффекторной функции, например, в CART-клетке, включают цитолитическую активность и хелперную активность, включая секрецию цитокинов. В вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен представляет собой часть белка, которая трансдуцирует сигнал эффекторной функции и направляет клетку на выполнение специализированной функции. Хотя может использоваться весь внутриклеточный сигнальный домен, во многих случаях нет необходимости в использовании всей цепи. В той степени, в которой используется укороченная часть внутриклеточного сигнального домена, такую укороченную часть можно использовать вместо целой цепи, если она трансформирует сигнал эффекторной функции. Таким образом, термин "внутриклеточный сигнальный домен" включает любую укороченную часть внутриклеточного сигнального домена, достаточную для трансдукции сигнала эффекторной функции.

В одном из вариантов осуществления внутриклеточный сигнальный домен может содержать первичный внутриклеточный сигнальный домен. Иллюстративные первичные внутриклеточные сигнальные домены включают домены, которые получены из молекул, ответственных за первичную стимуляцию, или антигензависимую стимуляцию. В одном из вариантов осуществления внутриклеточный сигнальный домен может содержать костимулирующий внутриклеточный домен. Иллюстративные костимулирующие внутриклеточные сигнальные домены включают домены, которые получены из молекул, ответственных за костимулирующие сигналы, или антиген-независимую стимуляцию. Например, в случае CART первичный внутриклеточный сигнальный домен может содержать цитоплазматическую последовательность Т-клеточного рецептора, а костимулирующий внутриклеточный сигнальный домен может содержать цитоплазматическую последовательность из корецептора или костимулирующей молекулы.

Первичный внутриклеточный сигнальный домен может содержать сигнальный мотив, который известен как активирующий мотив иммунорецептора на основе тирозина или ИТАМ. Примеры ИТАМ, содержащие первичные цитоплазматические сигнальные последовательности, включают, без ограничения, последовательности, которые получены из CD3-дзета, FcR гамма, общего FcR гамма (FCER1G), Fc гамма RIIa, FcR бета (Fc Еpsilon R1b), CD3 гамма, CD3 дельта, CD3, CD22, CD79a, CD79b, CD278 ("ICOS"), Fc epsilonRI, CD66d, CD32, DAP10 и DAP12.

Термин "дзета" или, альтернативно, "дзета-цепь", "CD3-дзета" или "TCR-дзета" определен как белок с номером доступа № BAG36664.1 в GenBank или эквивалентные остатки из видов, не относящихся к человеку, например мыши, грызуна, обезьяны, человекообразной обезьяны и т.п., и "дзета-стимулирующий домен" или, альтернативно, "CD3-дзета стимулирующий домен" или "TCR-дзета стимулирующий домен" определен как аминокислотные остатки из цитоплазматического домена дзета-цепи или их функциональных производных, которые достаточны для функциональной передачи исходного сигнала, необходимого для активации Т-клеток. В одном из аспектов цитоплазматический домен дзета содержит остатки 52-164 последовательности с номером доступа № BAG36664.1 в GenBank или эквивалентные остатки из видов не относящихся к человеку, например мыши, грызуна, обезьяны, человекообразной обезьяны и т.п., которые являются функциональными ортологами. В одном из аспектов "дзета-стимулирующий домен" или "CD3-дзета-стимулирующий домен" представляет собой последовательность, представленную как SEQ ID NO: 17. В одном из аспектов "дзета-стимулирующий домен" или "CD3-дзета-стимулирующий домен" представляет собой последовательность, представленную как SEQ ID NO: 43.

Термин "костимулирующая молекула" относится к родственному связывающему партнеру на Т-клетке, который специфически связывается с костимулирующим лигандом, тем самым опосредуя костимулирующий ответ Т-клеткой, такой как, без ограничения, пролиферация. Костимулирующие молекулы являются молекулами клеточной поверхности, которые отличаются от антигенных рецепторов или их лигандов, которые способствуют эффективному иммунному ответу. Костимулирующие молекулы включают, без ограничения, молекулу МНС класса I, белки рецептора TNF, иммуноглобулиноподобные белки, рецепторы цитокинов, интегрины, молекулы сигнальной лимфоцитарной активации (белки SLAM), активирующие NK-рецепторы, BTLA, лиганда Toll-подобного рецептора, OX40, CD1, CD4, CD27, CD28, CD30, CD40, CDS, ICAM-8, LFA-0 (CD11a/CD18), 1-0BB (CD137), B5-H1, CDS, ICAM-0, ICOS (CD278), GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS1, SLAMF6, NKp80 (KLRF0), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD2, CD6альфа, CD6бета, IL1R бета, IL1R гамма, IL6R альфа, ITGA3, VLA0, CD49a, ITGA3, IA3, CD49D, ITGA3, VLA-5, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-0, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB9, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, NKG2C, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF3 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly7 (CD229), CD160 (BY55), PSGL0, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF7), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a и лиганд, который специфически связывается с CD83.

Костимулирующий внутриклеточный сигнальный домен относится к внутриклеточной части костимулирующей молекулы. Внутриклеточный сигнальный домен может содержать всю внутриклеточную часть или весь наивный внутриклеточный сигнальный домен молекулы, из которой он получен, или его функциональный фрагмент, или производное.

Термин "4-1BB" относится к члену суперсемейства TNFR с аминокислотной последовательностью с номером доступа № AAA62478.2 в GenBank или к эквивалентным остаткам из видов не относящихся к человеку, например мыши, грызунов, обезьян, человекообразных обезьян и т.п.; и "костимуляторный домен 4-1BB" определен как аминокислотные остатки 214-255 последовательности с номером доступа № AAA62478.2 в GenBank, или эквивалентные остатки из видов, не относящихся к человеку, например мыши, грызунов, обезьян, человекообразных обезьян и т.п. В одном из аспектов

"костимулирующий домен 4-1BB" представляет собой последовательность, представленную как SEQ ID NO: 16 или эквивалентные остатки из видов, не относящихся к человеку, например мыши, грызуна, обезьяны, человекообразной обезьяны и т.п.

Термин "кодирование" относится к свойству, присущему конкретным последовательностям нуклеотидов в полинуклеотиде, таком как ген, кДНК или мРНК, для использования в качестве матриц для в процессах биологического синтеза других полимеров и макромолекул, имеющих либо определенную последовательность нуклеотидов (например, рРНК, тРНК и мРНК) или определенную последовательность аминокислот, и вытекающим из этого биологическим свойствам. Таким образом, ген, кДНК или РНК кодирует белок, если в результате транскрипции и трансляции мРНК, соответствующей этому гену, в клетке или другой биологической системе продуцируется белок. Как кодирующая цепь, нуклеотидная последовательность которой идентична последовательности мРНК и обычно предоставляется в списках последовательностей, так и не кодирующая цепь, используемая в качестве матрицы для транскрипции гена или кДНК, может упоминаться как кодирующая белок или другой продукт этого гена или кДНК.

Если не определено иное, термин "нуклеотидная последовательность, кодирующая аминокислотную последовательность" включает все нуклеотидные последовательности, которые представляют собой вырожденные варианты друг друга и/или кодируют одну и ту же аминокислотную последовательность. Фраза "нуклеотидная последовательность, которая кодирует белок или РНК" может также включать интроны в той степени, в которой нуклеотидная последовательность, кодирующая белок, в некоторых вариантах, может содержать интрон(интроны).

Термины "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" используются в настоящем описании взаимозаменяемо и относятся к количеству соединения, состава, материала или композиции, как раскрыто в настоящем описании, для достижения определенного биологического результата.

Термин "эндогенный" относится к любому материалу или образуется внутри организма, клетки, ткани или системы.

Термин "экзогенный" относится к любому материалу, введенному или произведенному вне организма, клетки, ткани или системы.

Термин "экспрессия" относится к транскрипции и/или трансляции определенной нуклеотидной последовательности, активируемой промотором.

Термин "вектор переноса" относится к композиции вещества, которая содержит изолированную нуклеиновую кислоту и которая может быть использована для доставки изолированной нуклеиновой кислоты внутрь клетки. В данной области известны многочисленные векторы, включая, без ограничения, линейные полинуклеотиды, полинуклеотиды, связанные с ионными или амфифильными соединениями, плазмиды и вирусы. Таким образом, термин "вектор переноса" включает автономно реплицируемую плазмиду или вирус. Этот термин также включает неплазмидные и невирусные соединения, которые облегчают перенос нуклеиновой кислоты в клетки, такие как, например, соединение полилизина, липосома и т.п. Примеры вирусных векторов переноса включают, без ограничения, аденовирусные векторы, аденоассоциированные вирусные векторы, ретровирусные векторы, лентивирусные векторы и т.п.

Термин "вектор экспрессии" относится к вектору, содержащему рекомбинантный полинуклеотид, содержащий последовательности контроля экспрессии, функционально связанные с предназначенной для экспрессии нуклеотидной последовательностью.

Вектор экспрессии содержит достаточное для экспрессии количество цис-действующих элементов; другие элементы для экспрессии могут быть предоставлены клеткой-хозяином или находиться в *in vitro* системе экспрессии. Векторы экспрессии включают все известные в данной области техники, включая космиды, плазмиды (например, голые или содержащиеся в липосомах) и вирусы (например, лентивирусы, ретровирусы, аденовирусы и аденоассоциированные вирусы), которые включают рекомбинантный полинуклеотид.

Термин "лентивирус" относится к роду семейства *Retroviridae*. Лентивирусы уникальны среди ретровирусов в способности инфицировать неделящиеся клетки; они могут доставлять значительную часть генетической информации в ДНК клетки-хозяина, поэтому являются одним из наиболее эффективных способов получения вектора доставки гена. ВИЧ, SIV и FIV, все, являются примерами лентивирусов.

Термин "лентивирусный вектор" относится к вектору, полученному, по меньшей мере, из части гена лентивируса, включая, в частности, самоинактивирующийся лентивирусный вектор, как это предусмотрено в Milone et al., Mol. Ther. 17 (8): 1453-1464 (2009). Другие примеры лентивирусных векторов, которые могут быть использованы в клинике, включают, без ограничения, например, технологию доставки гена

LENTIVECTOR® от Oxford BioMedica, векторную систему LENTIMAX™ от Lentigen и т.п. Неклинические типы лентивирусных векторов также доступны и известны специалистам в данной области техники.

Термины "гомологичный" или "идентичность" относятся к идентичности последовательности субъединиц между двумя полимерными молекулами, например, между двумя молекулами нуклеиновой кислоты, такими как две молекулы ДНК или две молекулы РНК, или между двумя полипептидными молекулами. Когда положение субъединицы в обеих молекулах занято одной и той же мономерной субъединицей; например, если положение в каждой из двух молекул ДНК занято аденином, то эти молекулы являются гомологичными или идентичными по этому положению. Гомология между двумя последовательностями является прямой функцией количества совпадающих или гомологичных положений; например, если половина (например, пять положений в полимере длиной десять субъединиц) положений в двух последовательностях гомологичны, две последовательности гомологичны на 50%; если 90% положений (например, 9 из 10) соответствуют или гомологичны, две последовательности гомологичны на 90%.

"Гуманизированные" формы нечеловеческих (например, мышинных) антител представляют собой химерные иммуноглобулины, иммуноглобулиновые цепи или их фрагменты (такие как Fv, Fab, Fab', F(ab')₂ или другие антигенсвязывающие подпоследовательности антител), которые содержат минимальную последовательность, полученную из иммуноглобулина, отличного от человеческого. По большей части гуманизированными антителами и их фрагментами являются человеческие иммуноглобулины (реципиентное антитело или фрагмент антитела), в которых остатки из определяющей комплементарности области (CDR) реципиента заменены остатками CDR нечеловеческих видов (донорное антитело), такими как мышинные, крысиные или кроличьи, обладающие требуемой специфичностью, сродством и способностью. В некоторых случаях остатки Fv каркасной области (FR) человеческого иммуноглобулина заменяют соответствующими остатками, отличными от человеческих. Кроме того, гуманизированное антитело/фрагмент антитела может содержать остатки, которые не найдены ни в реципиентном антителе, ни в импортированных CDR или каркасных последовательностях. Эти модификации могут дополнительно улучшать и

оптимизировать эффективность антитела или фрагмента антитела. В общем случае, гуманизированное антитело или его фрагмент будет состоять по существу полностью из по меньшей мере одного и, как правило, двух вариабельных доменов, в которых все или, по существу, все области CDR соответствуют тем или иным иммуноглобулинам, отличным от человеческих, а FR-области, полностью или их существенная часть, относятся к последовательности человеческого иммуноглобулина. Гуманизированное антитело или фрагмент антитела может также содержать по меньшей мере часть константной области иммуноглобулина (Fc), как правило, иммуноглобулина человека. Более подробно см. Jones et al., Nature, 321: 522-525, 1986; Reichmann et al., Nature, 332: 323-329, 1988; Presta, Curr. Op. Struct. Biol., 2: 593-596, 1992.

"Полностью человеческий" относится к иммуноглобулину, такому как антитело или фрагмент антитела, в котором вся молекула имеет человеческое происхождение или состоит из аминокислотной последовательности, идентичной человеческой форме антитела или иммуноглобулина.

Термин "изолированный" означает изменение или удаление из естественного состояния. Например, нуклеиновая кислота или пептид, в естественном виде присутствующие в живом животном, не являются "изолированными", но эта же нуклеиновая кислота или пептид, частично или полностью отделенные от материалов, с которыми он сосуществует в своем естественном состоянии, является "изолированным". Изолированная нуклеиновая кислота или белок может существовать в практически очищенной форме или может существовать в неприродной среде, такой как, например, клетка-хозяин.

В контексте настоящего изобретения используются следующие сокращения для общепринятых оснований нуклеиновой кислоты. "А" относится к аденозину, "С" относится к цитозину, "G" относится к гуанозину, "Т" относится к тимидину, и "U" относится к уридину.

Термин "оперативно связанный" или "транскрипционный контроль" относится к функциональной связи между регуляторной последовательностью и гетерологичной последовательностью нуклеиновой кислоты, что приводит к экспрессии последней. Например, первая последовательность нуклеиновой кислоты функционально связана со второй последовательностью нуклеиновой кислоты, когда первая последовательность нуклеиновой кислоты находится в функциональной связи со второй последовательностью нуклеиновой кислоты. Например, промотор функционально связан с кодирующей последовательностью, если промотор влияет на транскрипцию или экспрессию кодирующей последовательности. Оперативно связанные ДНК-последовательности могут быть смежными друг с другом и, например, там, где имеется необходимость в соединении двух кодирующих белок областей, находятся в одной рамке считывания.

Термин "парентеральное" введение иммуногенной композиции включает, например, подкожную (sc), внутривенную (iv), внутримышечную (im) или внутригрудинную инъекцию, интрамуральный способ введения или инфузию.

Термин "нуклеиновая кислота" или "полинуклеотид" относится к дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) или рибонуклеиновой кислоте (РНК) и их полимерам в одно- или двухцепочечной форме. Термин "нуклеиновая кислота" включает ген, кДНК или мРНК. В одном из вариантов осуществления молекула нуклеиновой кислоты является синтетической (например, химически синтезированной) или рекомбинантной. Если нет конкретных ограничений, этот термин охватывает нуклеиновые кислоты, содержащие аналоги или производные природных нуклеотидов,

которые обладают сходными связывающими свойствами, что и стандартная нуклеиновая кислота, и метаболизируются аналогично естественным нуклеотидам. Если не указано иное, конкретная последовательность нуклеиновой кислоты также неявно охватывает ее консервативно модифицированные варианты (например, замены вырожденных кодонов), аллели, ортологи, SNP и комплементарные последовательности, а также указанную последовательность. В частности, вырожденные замены кодонов могут быть получены путем создания последовательностей, в которых третье положение одного или нескольких выбранных (или всех) кодонов замещено остатками смешанного основания и/или дезоксиинозина (Batzer et al., *Nucleic Acid Res.* 19:5081 (1991); Ohtsuka et al., *J. Biol. Chem.* 260:2605-2608 (1985); и Rossolini et al., *Mol. Cell. Probes* 8:91-98 (1994)).

Термины "пептид", "полипептид" и "белок" используются взаимозаменяемо и относятся к соединению, состоящему из аминокислотных остатков, ковалентно связанных пептидными связями. Белок или пептид должен содержать по меньшей мере две аминокислоты, при этом нет никакого ограничения на максимальное количество аминокислот, которые может содержать последовательность белка или пептида.

Полипептиды включают любой пептид или белок, содержащий две или более аминокислот, соединенных друг с другом пептидными связями. Используемый здесь термин относится как к коротким цепям, которые также обычно упоминаются в данной области как пептиды, олигопептиды и олигомеры, например, так и к более длинным цепям, которые в данной области обычно упоминаются как белки, при этом известно множество типов белков. "Полипептиды" включают, например, биологически активные фрагменты, по существу гомологичные полипептиды, олигопептиды, гомодимеры, гетеродимеры, варианты полипептидов, модифицированные полипептиды, производные, аналоги, слитые белки и другие. Полипептид включает природный пептид, рекомбинантный пептид или их комбинацию.

Термин "промотор" относится к последовательности ДНК, распознаваемой аппаратом синтеза белка клетки, или введенному аппарату синтеза, необходимому для инициирования специфической транскрипции полинуклеотидной последовательности.

Термин "промотор/регуляторная последовательность" относится к последовательности нуклеиновой кислоты, которая необходима для экспрессии гена, функционально связанного с промоторной/регуляторной последовательностью. В некоторых случаях эта последовательность может быть основной промоторной последовательностью, а в других случаях эта последовательность может также включать энхансерную последовательность и другие регуляторные элементы, которые необходимы для экспрессии генного продукта. Промотор/регуляторная последовательность может быть, например, промотором, который экспрессирует продукт гена специфическим для ткани образом.

Термин "конститутивный" промотор относится к нуклеотидной последовательности, такой, что, когда она функционально связана с полинуклеотидом, который кодирует или определяет генный продукт, вызывает продуцирование гена в клетке в большинстве или во всех физиологических условиях клетки.

Термин "индуцируемый" промотор относится к нуклеотидной последовательности, такой, что, когда она функционально связана с полинуклеотидом, который кодирует или определяет генный продукт, вызывает продуцирование гена в клетке по существу только тогда, когда индуктор, который соответствует промотору, присутствует в клетке.

Термин "тканеспецифический" промотор относится к нуклеотидной последовательности, такой, что, когда она функционально связана с полинуклеотидом,

кодируемым или определяемым геном, вызывает продуцирование гена в клетке по существу только в том случае, если клетка является клеткой того типа ткани, который соответствует промотору.

Термин "гибкий полипептидный линкер" или "линкер", используемый в контексте scFv, относится к пептидному линкеру, который состоит из аминокислот, таких как глициновые и/или сериновые остатки, используемые отдельно или в комбинации, для связывания вместе переменных областей тяжелой и легкой цепей. В одном из вариантов осуществления гибкий полипептидный линкер представляет собой линкер Gly/Ser и содержит аминокислотную последовательность (Gly-Gly-Gly-Ser)_n, где n представляет собой положительное целое число, равное или большее 1. Например, n=1, n=2, n=3, n=4, n=5, n=6, n=7, n=8, n=9 и n=10 (SEQ ID NO: 105). В одном из вариантов осуществления гибкие полипептидные линкеры включают, без ограничения, (Gly₄Ser)₄ (SEQ ID NO: 106) или (Gly₄Ser)₃ (SEQ ID NO: 107). В другом варианте осуществления линкеры включают множественные повторы (Gly₂Ser), (GlySer) или (Gly₃Ser) (SEQ ID NO: 108). Также в объем изобретения включены линкеры, описанные в документе WO2012/138475, включенном в настоящее описание в виде ссылки.

Используемый здесь 5'-кэп (также называемый РНК-кэп, РНК-7-метилгуанозиновый кэп или m⁷G РНК кэп) представляет собой модифицированный гуаниновый нуклеотид, который был добавлен "впереди" или к 5'-концу эукариотической мессенджерной РНК вскоре после начала транскрипции. 5'-кэп состоит из концевой группы, которая связана с первым транскрибируемым нуклеотидом. Его присутствие важно для распознавания рибосомой и защиты от РНКаз. Добавление кэп связано с транскрипцией и происходит одновременно с транскрипцией, так что каждый из процессов влияют друг на друга. Вскоре после начала транскрипции 5'-конец синтезируемой мРНК связывается с кэп-синтезирующим комплексом, связанным с РНК-полимеразой. Этот ферментативный комплекс катализирует химические реакции, которые необходимы для кэпирования мРНК. Синтез протекает в виде многоступенчатой биохимической реакции. Фрагмент кэпирования может быть модифицирован для модуляции функциональности мРНК, такой как ее стабильность или эффективность трансляции.

Используемый здесь термин "транскрибируемая *in vitro* РНК" относится к РНК, например мРНК, которая была синтезирована *in vitro*. Как правило, транскрибируемую *in vitro* РНК получают из вектора транскрипции *in vitro*. Вектор транскрипции *in vitro* содержит матрицу, которая используется для генерации транскрибируемой РНК *in vitro*.

Используемый в настоящем описании термин "поли(А)" представляет собой серию аденозинов, присоединенных полиаденилированием к мРНК. В некоторых вариантах осуществления конструкция для временной экспрессии полиА составляет от 50 до 5000 (SEQ ID NO: 28), например, более 64, например, более 100, например, 300 или 400. Последовательности поли(А) могут быть модифицированы химически или ферментативно для модулирования функциональности мРНК, такой как локализация, стабильность или эффективность трансляции.

Используемый в настоящем описании термин "полиаденилирование" относится к ковалентной связи полиаденилильной части или ее модифицированного варианта с мессенджер РНК молекулой. В эукариотических организмах большинство мессенджер РНК молекул (мРНК) подвергаются полиаденилированию на 3'-конце. 3'поли(А) хвост представляет собой длинную последовательность адениновых нуклеотидов (часто несколько сотен), добавляемых к пре-мРНК посредством действия фермента, полиаденилат-полимеразы. У высших эукариот поли(А) хвост добавляется к

транскриптам, которые содержат определенную последовательность, сигнал полиаденилирования. Поли(А) хвост и связанный с ним белок помогают защитить мРНК от деградации экзонуклеазами. Полиаденилирование также важно для терминации транскрипции, экспорта мРНК из ядра и трансляции. Полиаденилирование происходит в ядре сразу после транскрипции ДНК в РНК, но дополнительно может также произойти позже в цитоплазме. После прекращения транскрипции цепь мРНК расщепляется под действием эндонуклеазного комплекса, связанного с РНК-полимеразой. Сайт расщепления обычно характеризуется наличием последовательности оснований AAUAAA, расположенной вблизи места расщепления. После расщепления мРНК аденозин-остатки добавляются к свободному 3'-концу в месте расщепления.

Используемый здесь термин "транзистентный" относится к экспрессии неинтегрированного трансгена в течение нескольких часов, дней или недель, причем период времени экспрессии меньше, чем период времени экспрессии гена, если он интегрирован в геном или содержится в стабильном плазмидном репликоне в клетке-хозяине.

Термин "путь сигнальной трансдукции" относится к биохимической взаимосвязи между различными молекулами сигнальной трансдукции, которые играют роль в передаче сигнала от одной части клетки к другой части клетки. Фраза "рецептор клеточной поверхности" включает молекулы и комплексы молекул, способных принимать сигнал и передавать его через мембрану клетки.

Термин "субъект" включает живые организмы, у которых может быть вызван иммунный ответ (например, млекопитающие, человек).

Термин "по существу очищенная" клетка относится к клетке, которая по существу не содержит других типов клеток. По существу очищенная клетка также относится к клетке, которая была отделена от других типов клеток, с которыми она обычно связана в ее естественном состоянии. В некоторых случаях популяция по существу очищенных клеток относится к гомогенной популяции клеток. В других случаях этот термин относится просто к клетке, которая была отделена от клеток, с которыми она естественным образом связана в своем естественном состоянии. В некоторых аспектах клетки культивируют *in vitro*. В других аспектах клетки не культивируют *in vitro*.

Используемый здесь термин "терапевтический" означает лечение. Терапевтический эффект достигается путем уменьшения, подавления, ремиссии или искоренения болезненного состояния.

Используемый здесь термин "профилактика" означает предотвращение или защитное лечение заболевания или болезненного состояния.

В контексте настоящего изобретения "опухолевый антиген" или антиген гиперпролиферативного расстройства или "антиген, ассоциированный с гиперпролиферативным расстройством" относится к антигенам, которые являются общими для специфических гиперпролиферативных расстройств. В некоторых аспектах антигены гиперпролиферативного расстройства по настоящему изобретению выделяют из рака, включая, без ограничения, первичную или метастатическую меланому, тимому, лимфому, саркому, рак легкого, рак печени, неходжкинскую лимфому, лимфому Ходжкина, лейкемию, рак матки, рак шейки матки, рак мочевого пузыря, рак почек и аденокарциномы, такие как рак молочной железы, рак простаты, рак яичников, рак поджелудочной железы и т.п.

Термин "трансфицированный" или "трансформированный" или "трансдуцированный" относится к процессу, посредством которого экзогенная нуклеиновая кислота переносится или вводится в клетку-хозяина. "Трансфицированная" или

"трансформированная" или "трансдуцированная" клетка представляет собой клетку, которая была трансфицирована, трансформирована или трансдуцирована экзогенной нуклеиновой кислотой. Клетка включает первичную клетку субъекта и ее потомство.

Субъект "реагирует" на лечение, если параметр рака (например, гематологического рака, например рост, пролиферация и/или выживание раковых клеток) у субъекта замедляется или снижается согласно детектируемому количеству, например, на примерно 5% 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более, по определенному любому подходящему измеряемому параметру, например, по массе, количеству клеток или объему. В одном из примеров субъект реагирует на лечение, если ожидаемая продолжительность жизни субъекта увеличилась на примерно 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50% или более по сравнению с ожидаемой продолжительностью жизни, предсказанной в отсутствие лечения. В другом примере субъект реагирует на лечение, если у субъекта увеличилась безрецидивная выживаемость, общая выживаемость или увеличилось время до начала прогрессирования. Для определения, реагирует ли пациент на лечение, можно использовать несколько методов, включая, например, критерии, приведенные в NCCN руководствах по клинической практике в онкологии (NCCN Guidelines®). Например, в контексте B-ALL, полный ответ или пациент с полным ответом может включать одно или более из: <5% ВМ бластных клеток, >1000 нейтрофилов/ANC (/мкл), >100000 тромбоцитов (/мкл) без циркулирующих бластных клеток или экстрамедуллярной болезни (без лимфаденопатии, спленомегалии, инфильтрации кожи/гумозной инфильтрации/тестикулярной массы/поражения ЦНС), гемопоэза трех линий клеток и отсутствие рецидива в течение 4 недель. Пациент с частичным ответом может включать одно или более из: уменьшение на >50% ВМ бластных клеток, >1000 нейтрофилов/ANC (/мкл), >100000 тромбоцитов (/мкл). Пациент без ответа может показать прогрессирование заболевания, например, увеличение ВМ бластных клеток на >25%.

"Рефракторный", используемый в настоящем описании, относится к заболеванию, например раку, которое не реагирует на лечение. В вариантах осуществления рефракторный рак может быть устойчивым к лечению до или в начале лечения. В других вариантах рефракторный рак может стать устойчивым во время лечения. Рефракторный рак также называется резистентным раком.

Используемый в настоящем описании термин "рецидив" относится к повторному появлению рака после начального периода реагирования (например, полного ответа или частичного ответа). Первоначальный период реакции может включать уровень раковых клеток, который падает ниже определенного порога, например, ниже 20%, 1%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1%. Повторное появление может включать уровень раковых клеток, который превысил определенный порог, например, на 20%, 1%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1%. Например, в контексте B-ALL повторное появление может включать, например, повторное появление бластных клеток в крови, костном мозге (>5%) или любом экстрамедуллярном участке, после полного ответа. Полный ответ в этом контексте может включать <5% ВМ бластных клеток. В более общем плане, в варианте осуществления ответ (например, полный ответ или частичный ответ) может включать отсутствие детектируемого MRD (минимального остаточного заболевания). В варианте осуществления начальный период реагирования длится по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 дней; не менее 1, 2, 3 или 4 недель; не менее 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 или 12 месяцев; или по меньшей мере 1, 2, 3, 4 или 5 лет.

В некоторых вариантах осуществления терапия, которая включает ингибитор CD19, например, CAR19 CAR терапия, может привести к рецидиву заболевания, или заболевание может оказаться рефракторным к лечению. Рецидив или резистентность могут быть

вызваны потерей CD19 (например, мутацией, приводящей к потере антигена) или другим изменением CD19, которое снижает уровень CD19 (например, вызванным отбором CD19-отрицательных клонов). Рак, который переносит такую потерю CD19 или изменение, упоминается в настоящем описании как "CD19-отрицательный рак" или "CD19-отрицательный рецидивный рак"). Следует понимать, что при CD19-отрицательном раке не обязательно происходит 100% потеря CD19, но достаточное снижение для уменьшения эффективности CD19 терапии, так что рак рецидивирует или становится рефрактерным. В некоторых вариантах осуществления CD19-отрицательный рак является результатом CD19 CAR терапии.

Термин "специфически связывается" относится к антителу или лиганду, который распознает и связывается со связывающим партнером (например, стимулирующим опухолевым антигеном) белком, присутствующим в образце, при этом антитело или лиганд по существу не распознает или не связывает другие молекулы в образце.

Используемый в настоящем описании термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к таким солям, которые в рамках здравого медицинского суждения подходят для использования при контакте с тканями субъектов, не являясь излишне токсичными, не вызывая раздражения, аллергического ответа и т.п., и имеют разумное отношение выгода/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области. Например, Berge et al. подробно описывает фармацевтически приемлемые соли в J.

Pharmaceutical Sciences (1977) 66: 1-19.

"Регулируемый химерный антигенный рецептор (RCAR)", как этот термин используется в настоящем описании, относится к набору полипептидов, обычно двум в простейших вариантах осуществления, которые, находясь в RCARX клетке, обеспечивают RCARX клетке специфичность по отношению к клетке-мишени, как правило раковой клетке, и регулируемую генерацию внутриклеточного сигнала или пролиферацию, которая может оптимизировать свойство иммунной эффекторной RCARX клетки. Основу RCARX клетки, по меньшей мере частично, составляет антигенсвязывающий домен, обеспечивающий специфичность к клетке-мишени, которая содержит антиген, связанный антигенсвязывающим доменом. В варианте осуществления RCAR включает димеризационный переключатель, который при наличии молекулы димеризации может связывать внутриклеточный сигнальный домен с антигенсвязывающим доменом.

"Мембранный якорь" или "домен прикрепления к мембране", как этот термин используется в настоящем описании, относится к полипептиду или фрагменту, например, к миристоильной группе, достаточной для прикрепления внеклеточного или внутриклеточного домена к плазматической мембране.

"Домен переключения", как этот термин используется в настоящем описании, например, в случае RCAR, относится к сущности, обычно к объекту на основе полипептида, который в присутствии молекулы димеризации связывается с другим доменом-переключателем. Эта связь приводит к функциональному связыванию первой сущности, связанной, например слитой, с первым доменом переключения, со второй сущностью, связанной, например слитой, со вторым доменом переключения. Первый и второй домены переключения совместно называются димеризационным переключателем. В вариантах осуществления первый и второй домены переключения являются одинаковыми, например, они представляют собой полипептиды, имеющие одну и ту же первичную аминокислотную последовательность, и в совокупности упоминаются как гомодимеризационный переключатель. В вариантах осуществления первый и второй домены переключения отличаются друг от друга, например, они

представляют собой полипептиды, имеющие разные первичные аминокислотные последовательности, и в совокупности называются гетеродимеризационным переключателем. В вариантах осуществления переключатель является внутриклеточным. В вариантах осуществления переключатель является внеклеточным. В вариантах осуществления домен переключения представляет собой сущность на основе полипептида, например, на основе FKBP или FRB, а молекула димеризации представляет собой малую молекулу, например рапалог. В вариантах осуществления домен переключения представляет собой сущность на основе полипептида, например scFv, которая связывает мус-пептид, а молекула димеризации представляет собой полипептид, его фрагмент или мультимер, например мус-лиганд или мультимеры мус-лиганда, который связывается с одним или несколькими мус scFv. В вариантах осуществления домен переключения представляет собой сущность на основе полипептида, например, мус-рецептор, а молекула димеризации представляет собой антитело или его фрагменты, например мус-антитело.

"Молекула димеризации", как этот термин используется в настоящем описании, например в отношении RCAR, относится к молекуле, которая инициирует связь первого домена переключения со вторым доменом переключения. В вариантах осуществления молекула димеризации не встречается в естественных условиях у субъекта или не находится в концентрациях, которые могут привести к значительной димеризации. В вариантах осуществления молекула димеризации представляет собой малую молекулу, например рапамицин или рапалог, например RAD001.

Термин "низкая иммуностимулирующая доза" при использовании в сочетании с ингибитором mTOR, например аллостерическим ингибитором mTOR, например RAD001 или рапамицином, или каталитическим ингибитором mTOR, относится к дозе ингибитора mTOR, которая частично, но не полностью, ингибирует активность mTOR, например по измерению степени ингибирования активности P70 S6 киназы. В настоящем описании обсуждаются способы оценки активности mTOR, например, путем ингибирования P70 S6 киназы. Доза является недостаточной для достижения полного подавления иммунитета, но она является достаточной для усиления иммунного ответа. В одном из вариантов осуществления низкая иммуностимулирующая доза ингибитора mTOR приводит к уменьшению количества PD-1-положительных Т-клеток и/или увеличению количества PD-1-отрицательных Т-клеток или к увеличению отношения PD-1-отрицательные Т-клетки/PD-1-положительные Т-клетки. В одном из вариантов осуществления низкая иммуностимулирующая доза ингибитора mTOR приводит к увеличению количества наивных Т-клеток. В одном из вариантов осуществления низкая иммуностимулирующая доза ингибитора mTOR приводит к одному или более из следующего: увеличению экспрессии одного или более из следующих маркеров: CD62Lhigh, CD127high, CD27+ и BCL2, например, на Т-клетках памяти, например предшественниках Т-клеток памяти;

снижению экспрессии KLRG1, например, на Т-клетках памяти, например предшественниках Т-клеток памяти; а также

увеличению количества предшественников Т-клеток памяти, например, клеток совместно с любой одной или комбинацией следующих характеристик: увеличение CD62Lhigh, увеличение CD127high, увеличение CD27+, снижение KLRG1 и увеличение BCL2;

причем любое из описанных выше изменений происходит, например, по меньшей мере, временно, например, по сравнению с субъектом, не получавшим лечение.

Диапазоны: во всем настоящем раскрытии различные аспекты изобретения могут

быть представлены в формате диапазона. Следует понимать, что описание приведено в формате диапазона просто для удобства и краткости, что не следует толковать как негибкое ограничение объема изобретения. Соответственно, описание диапазона следует рассматривать как особым образом раскрывающее все возможные поддиапазоны, а также отдельные числовые значения в этом диапазоне. Например, описание диапазона, такого как от 1 до 6, следует рассматривать как специальным образом раскрытые поддиапазоны, такие как от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 2 до 4, от 2 до 6, от 3 до 6 и т.д., а также отдельные числовые значения в этом диапазоне, например, 1, 2, 2,7, 3, 4, 5, 5,3 и 6. В качестве другого примера, такой диапазон, как 95-99% идентичности, включает нечто, имеющее 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности, и включает поддиапазоны, такие как 96-99%, 96-98%, 96-97%, 97-99%, 97-98% и 98-99%. Это применимо независимо от ширины диапазона.

Описание

Ингибиторы CD19 и CD19-связующие домены

В настоящем описании представлены композиции веществ и способы их применения для лечения заболевания, такого как рак, с помощью CD19-химерных антигенных рецепторов (CAR). Способы содержат, помимо прочего, введение раскрытого в настоящем описании CD19 CAR в сочетании с другим агентом, таким как ингибитор В-клеток. Способы также включают, например, введение раскрытого в настоящем описании CD19 CAR для лечения лимфомы, такой как лимфома Ходжкина.

В одном из аспектов изобретение относится к нескольким химерным антигенным рецепторам (CAR), содержащим антитело или фрагмент антитела, созданного для специфического связывания с белком CD19. В одном из аспектов изобретение предоставляет клетку (например, Т-клетку), созданную для экспрессии CAR, где Т-клетка ("CART") обладает противораковым свойством. В одном из аспектов клетку трансформируют CAR, и CAR экспрессируется на поверхности этой клетки. В некоторых вариантах осуществления клетка (например, Т-клетка) трансдуцирована вирусным вектором, кодирующим CAR. В некоторых вариантах осуществления вирусный вектор представляет собой ретровирусный вектор. В некоторых вариантах осуществления вирусный вектор представляет собой лентивирусный вектор. В некоторых таких вариантах осуществления клетка может стабильно экспрессировать CAR. В другом варианте осуществления клетка (например, Т-клетка) трансфицирована нуклеиновой кислотой, например мРНК, кДНК, ДНК, кодирующей CAR. В некоторых таких вариантах осуществления клетка может временно экспрессировать CAR.

В одном из аспектов анти-CD19-связывающая часть CAR представляет собой scFv-фрагмент антитела. В одном из аспектов функция таких фрагментов антител заключается в сохранении ими эквивалентного сродства к связыванию, например, они связывают один и тот же антиген со степенью сродства, аналогичного сродству антитела IgG, из которого получены. В одном из аспектов функция таких фрагментов антител заключается в том, что они обеспечивают биологический ответ, который может включать, без ограничения, активацию иммунного ответа, подавление сигнальной трансдукции, исходящей из целевого антигена, ингибирование активности киназы и т.п., что будет понятно специалисту в данной области. В одном из аспектов анти-CD19-антигенсвязывающий домен CAR представляет собой scFv-фрагмент антитела, который гуманизирован относительно мышиной последовательности scFv, из которой он получен. В одном из аспектов родительская последовательность мышиного scFv представляет собой конструкцию CAR19, представленную в публикации PCT WO2012/079000 и представленную в настоящем описании как SEQ ID NO: 59. В одном из вариантов

осуществления анти-CD19-связывающий домен представляет собой scFv, описанный в WO2012/079000 и представленный в SEQ ID NO: 59, или последовательность, имеющую по меньшей мере 95%, например 95-99%, идентичности с ней. В одном из вариантов осуществления анти-CD19-связывающий домен является частью конструкции CAR, представленной в публикации PCT WO 02012/079000, и представлен в настоящем описании как SEQ ID NO: 58, или последовательность, имеющая по меньшей мере 95%, например 95%-99%, идентичности с ней. В одном из вариантов осуществления анти-CD19-связывающий домен содержит по меньшей мере один (например, 2, 3, 4, 5 или 6) CDR, выбранный из **таблицы 4 и/или таблицы 5**.

В некоторых аспектах антитела по изобретению инкорпорированы в химерный антигенный рецептор (CAR). В одном из аспектов CAR содержит полипептидную последовательность, представленную в публикации PCT WO2012/079000 как SEQ ID NO: 12 и представленную в настоящем описании как SEQ ID NO: 58, где scFv-домен замещен одной или несколькими последовательностями, выбранными из SEQ ID NO: 1-12. В одном из аспектов scFv-домены с последовательностями SEQ ID NO: 1-12 представляют собой гуманизированные варианты scFv-домена с последовательностью SEQ ID NO: 59, который представляет собой мышинный scFv-фрагмент, специфически связывающийся с человеческим CD19. Гуманизация этого мышинового scFv может оказаться желательной в клинических условиях, когда специфические для мышей остатки могут индуцировать ответ человеческого анти-мышинового антигена (НАМА) у пациентов, получающих CART19 лечение, например, лечение Т-клетками, трансдуцированными конструкцией CAR19.

В одном из аспектов анти-CD19-связывающий домен, например гуманизированный scFv, часть CAR по изобретению, кодируется трансгеном, последовательность которого была подвергнута оптимизации кодонов для экспрессии в клетке млекопитающего. В одном из аспектов вся конструкция CAR по изобретению кодируется трансгеном, последовательность которого была полностью подвергнута оптимизации кодонов для экспрессии в клетке млекопитающего. Оптимизация кодонов относится к обнаружению того, что частота появления синонимичных кодонов (т.е. кодонов, кодирующих одну и ту же аминокислоту) в кодирующей ДНК, отличается у различных видов. Такое вырождение кодонов позволяет кодировать идентичный полипептид множеством нуклеотидных последовательностей. В данной области техники известны различные методы оптимизации кодонов, которые включают, например, способы, раскрытые, по меньшей мере, в патентах США 5786464 и 6114148.

В одном из аспектов гуманизированный CAR19 содержит часть scFv, представленную в SEQ ID NO: 1. В одном из аспектов гуманизированный CAR19 содержит часть scFv, представленную в SEQ ID NO: 2. В одном из аспектов гуманизированный CAR19 содержит часть scFv, представленную в SEQ ID NO: 3. В одном из аспектов гуманизированный CAR19 содержит часть scFv, представленную в SEQ ID NO: 4. В одном из аспектов гуманизированный CAR19 содержит часть scFv, представленную в SEQ ID NO: 5. В одном из аспектов гуманизированный CAR19 содержит часть scFv, представленную в SEQ ID NO: 6. В одном из аспектов гуманизированный CAR19 содержит часть scFv, представленную в SEQ ID NO: 7. В одном из аспектов гуманизированный CAR19 содержит часть scFv, представленную в SEQ ID NO: 8. В одном из аспектов гуманизированный CAR19 содержит часть scFv, представленную в SEQ ID NO: 9. В одном из аспектов гуманизированный CAR19 содержит часть scFv, представленную в SEQ ID NO: 10. В одном из аспектов гуманизированный CAR19 содержит часть scFv, представленную в SEQ ID NO: 11. В одном из аспектов

гуманизированный CAR19 содержит часть scFv, представленную в SEQ ID NO: 12.

В одном из аспектов CAR по изобретению объединяет антигенсвязывающий домен специфического антитела с внутриклеточной сигнальной молекулой. Например, в некоторых аспектах внутриклеточная сигнальная молекула включает, без ограничения, сигнальные модули CD3-дзета цепи, 4-1BB и CD28 и их комбинации. В одном из аспектов CD19 CAR содержит CAR, выбранную из последовательности, представленной в одной или более из SEQ ID NO: 31-42. В одном из аспектов CD19 CAR содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 31. В одном из аспектов CD19 CAR содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 32. В одном из аспектов CD19 CAR содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 33. В одном из аспектов CD19 CAR содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 34. В одном из аспектов CD19 CAR содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 35. В одном из аспектов CD19 CAR содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 36. В одном из аспектов CD19 CAR содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 37. В одном из аспектов CD19 CAR содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 38. В одном из аспектов CD19 CAR содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 39. В одном из аспектов CD19 CAR содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 40. В одном из аспектов CD19 CAR содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 41. В одном из аспектов CD19 CAR содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 42.

Таким образом, в одном из аспектов антигенсвязывающий домен содержит гуманизированное антитело или его фрагмент. В одном из вариантов осуществления гуманизированный анти-CD19 домен содержит одну или более (например, все три) из: определяющей комплементарность области 1 легкой цепи (LC CDR1), определяющей комплементарность области 2 легкой цепи (LC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 легкой цепи (LC CDR3) раскрытого в настоящем описании мышинового или гуманизированного анти-CD19-связывающего домена, и одну или более (например, все три) из: определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HC CDR1), определяющей комплементарность области 2 тяжелой цепи (HC CDR2) и 3 тяжелой цепи (HC CDR3) раскрытого в настоящем описании мышинового или гуманизированного анти-CD19-связывающего домена, например гуманизированного анти-CD19-связывающего домена, содержащего одну или более, например все три, LC CDR и одну или более, например все три, HC CDR. В одном из вариантов осуществления гуманизированный анти-CD19-связывающий домен содержит одну или более (например, все три) из: определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HC CDR1), определяющей комплементарность области 2 цепи тяжелой цепи (HC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (HC CDR3) раскрытого в настоящем описании мышинового или гуманизированного анти-CD19-связывающего домена, например, гуманизированный анти-CD19-связывающий домен имеет две области переменной тяжелой цепи, каждая из которых содержит раскрытые в настоящем описании HC CDR1, HC CDR2 и HC CDR3. В одном из вариантов осуществления гуманизированный анти-CD19-связывающий домен содержит раскрытую в настоящем описании (например, в **таблице 2**) переменную область гуманизированной легкой цепи и/или раскрытую в настоящем описании (например, в **таблице 2**) переменную область гуманизированной тяжелой цепи. В одном из вариантов осуществления гуманизированный анти-CD19-связывающий домен содержит раскрытую в настоящем описании (например, в **таблице 2**) переменную область гуманизированной тяжелой

цепи, например, по меньшей мере две раскрытые в настоящем описании (например, в **таблице 2**) переменные области гуманизированной тяжелой цепи. В одном из вариантов осуществления анти-CD19-связывающий домен представляет собой scFv, содержащий легкую цепь и тяжелую цепь аминокислотной последовательности из **таблицы 2**. В одном из вариантов осуществления анти-CD19-связывающий домен (например, scFv) содержит: переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации (например, замены), но не более 30, 20 или 10 модификаций (например, замен) аминокислотной последовательности переменной области легкой цепи, представленной в **таблице 2**, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в **таблице 2**; и/или переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации (например, замены), но не более 30, 20 или 10 модификаций (например, замен) аминокислотной последовательности переменной области тяжелой цепи, представленной в **таблице 2**, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в **таблице 2**. В одном из вариантов осуществления гуманизированный анти-CD19-связывающий домен содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11 и SEQ ID NO: 12 или последовательности, имеющей 95-99% идентичности с ними. В одном из вариантов осуществления последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая гуманизированный анти-CD19-связывающий домен, содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71 и SEQ ID NO: 72, или последовательности, имеющей 95-99% идентичности с ними. В одном из вариантов осуществления гуманизированный анти-CD19-связывающий домен представляет собой scFv, и переменная область легкой цепи, содержащая раскрытую в настоящем описании, например в **таблице 2**, аминокислотную последовательность, присоединена к переменной области тяжелой цепи, содержащей раскрытую в настоящем описании, например в **таблице 2**, аминокислотную последовательность, через линкер, например раскрытый в настоящем описании линкер. В одном из вариантов осуществления гуманизированный анти-CD19-связывающий домен включает (Gly₄-Ser)_n-линкер, где n равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6, например, 3 или 4 (SEQ ID NO: 53). Переменная область легкой цепи и переменная область тяжелой цепи scFv могут находиться, например, в любой из следующих ориентаций: переменная область легкой цепи-линкер-переменная область тяжелой цепи или переменная область тяжелой цепи-линкер-переменная область легкой цепи.

В одном из аспектов часть антигенсвязывающего домена содержит одну или более последовательностей, выбранных из SEQ ID NO: 1-12. В одном из аспектов гуманизированный CAR выбирают из одной или более последовательностей, выбранных из SEQ ID NO: 31-42. В некоторых аспектах антитело, не являющееся человеческим, является гуманизированным, в котором конкретные последовательности или области антитела модифицированы для увеличения сходства с антителом, продуцируемым в организме человека в естественных условиях.

В одном из вариантов осуществления молекула CAR содержит анти-CD19-связывающий домен, содержащий одну или более (например, все три) из: определяющей комплементарность области 1 легкой цепи (LC CDR1), определяющей

комплементарность области 2 легкой цепи (LC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 легкой цепи (LC CDR3) раскрытого в настоящем описании анти-CD19-связывающего домена, и одну или более (например, все три) из: определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HC CDR1), определяющей комплементарность области 2 тяжелой цепи (HC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (HC CDR3) раскрытого в настоящем описании анти-CD19-связывающего домена, например анти-CD19-связывающего домена, содержащего одну или более, например все три, LC-CDR и одну или более, например все три, HC CDR. В одном из вариантов осуществления анти-CD19-связывающий домен содержит одну или более (например, все три) из: определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HC CDR1), определяющей комплементарность области 2 цепи тяжелой цепи (HC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (HC CDR3) раскрытого в настоящем описании анти-CD19-связывающего домена, например анти-CD19-связывающий домен имеет две переменные области тяжелой цепи, каждая из которых содержит раскрытые в настоящем описании HC CDR1, HC CDR2 и HC CDR3.

В одном из вариантов осуществления для анти-CD19-связывающего домена характерны конкретные особые функциональные признаки или свойства антитела или фрагмента антитела. Например, в одном из аспектов часть CAR композиции по изобретению, которая содержит антигенсвязывающий домен, специфически связывает человеческий CD19 или его фрагмент. В одном из аспектов изобретение относится к антигенсвязывающему домену, содержащему антитело или фрагмент антитела, где связывающий домен антитела специфически связывается с белком CD19 или его фрагментом, причем антитело или его фрагмент содержит переменную область легкой цепи и/или переменную область тяжелой цепи, которая включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1-12 или SEQ ID NO: 59. В одном из аспектов антигенсвязывающий домен содержит scFv аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1-12 или SEQ ID NO: 59. В некоторых аспектах scFv является смежным и находится в той же рамке считывания, что и лидерная последовательность. В одном из аспектов лидерная последовательность представляет собой полипептидную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 13.

В одном из аспектов часть CAR, содержащая антигенсвязывающий домен, содержит антигенсвязывающий домен, который нацелен на CD19. В одном из аспектов антигенсвязывающий домен нацелен на человеческий CD19. В одном из аспектов антигенсвязывающий домен CAR имеет такую же или сходную специфичность к связыванию, что и фрагмент scFv у FMC63, описанный в Nicholson et al. Mol. Immun. 34 (16-17): 1157-1165 (1997). В одном из аспектов часть CAR, содержащая антигенсвязывающий домен, содержит антигенсвязывающий домен, который нацелен на В-клеточный антиген, например, на В-клеточный антиген человека. Молекула CD19-антитела может представлять собой, например, молекулу антитела (например, гуманизированную молекулу анти-CD19-антитела), описанную в документе WO-014/153270, включенном в настоящее описание во всей своей полноте в виде ссылки. В документе WO 2014/153270 также описаны методы анализа связывания и эффективности различных конструкций CART.

В одном из вариантов осуществления анти-CD19-связывающий домен содержит раскрытую в настоящем описании (например, в **таблице 3**) переменную область мышинной легкой цепи и/или раскрытую в настоящем описании (например, в **таблице 3**) переменную область мышинной тяжелой цепи. В одном из вариантов осуществления

анти-CD19-связывающий домен представляет собой scFv, содержащий мышиную легкую цепь и мышиную тяжелую цепь аминокислотной последовательности, приведенной в **таблице 3**. В одном из вариантов осуществления анти-CD19-связывающий домен (например, scFv) содержит: вариабельную область легкой цепи, содержащую

5 аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации (например, замены), но не более 30, 20 или 10 модификаций (например, замен) аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи, представленной в **таблице 3**, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в **таблице 3**; и/или

10 вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации (например, замены), но не более 30, 20 или 10 модификаций (например, замен) аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи, представленной в **таблице 3**, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной

15 последовательностью, представленной в **таблице 3**. В одном из вариантов осуществления анти-CD19-связывающий домен содержит последовательность SEQ ID NO: 59 или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с ней. В одном из вариантов осуществления анти-CD19-связывающий домен представляет собой scFv, и вариабельная область легкой цепи, содержащая раскрытую в настоящем описании, например в **таблице**

20 **3**, аминокислотную последовательность, присоединена к вариабельной области тяжелой цепи, содержащей раскрытую в настоящем описании аминокислотную последовательность, например в **таблице 3**, через линкер, например раскрытый в настоящем описании линкер. В одном из вариантов осуществления антигенсвязывающий домен включает (Gly₄-Ser)_n-линкер, где n равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6, например, 3 или 4 (SEQ

25 ID NO: 53). Вариабельная область легкой цепи и вариабельная область тяжелой цепи scFv могут находиться, например, в любой из следующих ориентаций: вариабельная область легкой цепи-линкер-вариабельная область тяжелой цепи или вариабельная область тяжелой цепи-линкер-вариабельная область легкой цепи.

Кроме того, настоящее изобретение предоставляет (помимо прочего) CD19 CAR

30 композиции, необязательно в сочетании с ингибитором В-клеток, и их использование в лекарственных средствах или способах лечения, наряду с другими заболеваниями, рака или любых злокачественных или аутоиммунных заболеваний, связанных с клетками или тканями которые экспрессируют CD19.

В одном из аспектов CAR по изобретению может быть использован для уничтожения

35 нормальных клеток, экспрессирующих CD19, т.е., является применимым для использования в качестве клеточной терапии в режиме кондиционирования перед трансплантацией клеток. В одном из аспектов нормальная клетка, экспрессирующая CD19, является нормальной стволовой клеткой, экспрессирующей CD19, и трансплантация клеток является трансплантацией стволовых клеток.

В одном из аспектов изобретение предоставляет клетку (например, Т-клетку),

40 созданную для экспрессии химерного антигенного рецептора (CAR), где клетка, экспрессирующая CAR, например CAR Т-клетка ("CART"), обладает противораковым свойством. Подходящим антигеном является CD19. В одном из аспектов антигенсвязывающий домен CAR содержит частично гуманизированный фрагмент

45 анти-CD19-антитела. В одном из аспектов антигенсвязывающий домен CAR содержит частично гуманизированный фрагмент анти-CAR антитела, содержащий scFv. Соответственно, изобретение предоставляет (помимо прочего) CD19 CAR, который содержит гуманизированный анти-CD19-связывающий домен и сконструирован в

иммунной эффекторной клетке, например Т-клетке или НК-клетке, и способы их применения для адаптивной терапии.

В одном из аспектов CAR, например CD19 CAR, содержит по меньшей мере один внутриклеточный домен, выбранный из группы: сигнального домена CD137 (4-1BB), сигнального домена CD28, сигнального домена CD3-дзета и любой их комбинации. В одном из аспектов CAR, например CD19 CAR, содержит по меньшей мере один внутриклеточный сигнальный домен из одной или более костимулирующих молекул, отличных от CD137 (4-1BB) или CD28.

Настоящее изобретение охватывает, без ограничения, конструкцию рекомбинантной ДНК, содержащую последовательности, кодирующие CAR, где CAR содержит антитело или фрагмент антитела, который специфически связывается с CD19, CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1, например человеческим CD19, CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1, причем последовательность фрагмента антитела является смежной и находится внутри той же рамки считывания, что и последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующей внутриклеточный сигнальный домен.

Внутриклеточный сигнальный домен может содержать костимулирующий сигнальный домен и/или первичный сигнальный домен, например дзета-цепь. Костимулирующий сигнальный домен относится к части CAR, содержащей, по меньшей мере, часть внутриклеточного домена костимулирующей молекулы. В одном из вариантов осуществления антигенсвязывающий домен представляет собой раскрытое в настоящем описании мышиноое антитело или фрагмент антитела. Таким образом, в одном из аспектов антигенсвязывающий домен является гуманизированным антителом или фрагментом антитела.

В конкретных аспектах конструкция CAR по изобретению содержит scFv домен, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO:1-12, или scFv домен SEQ ID NO:59, причем перед scFv может находиться необязательная лидерная последовательность, такая как приведенная в SEQ ID NO: 13, а за scFv может следовать необязательная шарнирная последовательность, такая как приведенная в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 45, или SEQ ID NO: 47, или SEQ ID NO: 49, трансмембранный участок, такой как представленный в SEQ ID NO: 15, внутриклеточный сигнальный домен, который включает SEQ ID NO: 16 или SEQ ID NO: 51, и последовательность CD3-дзета, которая включает SEQ ID NO: 17 или SEQ ID NO: ID NO: 43, причем домены являются смежными и находятся внутри одной рамки считывания, образуя один слитый белок. Также изобретение (помимо прочего) включает нуклеотидную последовательность, которая кодирует полипептид каждого из scFv-фрагментов, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12 и SEQ ID NO: 59. Также изобретение (помимо прочего) включает нуклеотидную последовательность, которая кодирует полипептид каждого из scFv-фрагментов, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12 и SEQ ID NO: 59, и каждый из доменов SEQ ID NO: 13-17, и кодированный слитый белок CD19 CAR по изобретению. В одном из аспектов иллюстративные конструкции CD19 CAR содержат необязательную лидерную последовательность, внеклеточный антигенсвязывающий домен, шарнир, трансмембранный домен и внутриклеточный стимулирующий домен. В одном из аспектов иллюстративная конструкция CAR содержит необязательную лидерную последовательность, внеклеточный антигенсвязывающий домен, шарнир,

трансмембранный домен, внутриклеточный костимулирующий домен и внутриклеточный стимулирующий домен. В некоторых вариантах осуществления конкретные конструкции CD19 CAR, содержащие гуманизированные scFv-домены по изобретению, представлены в виде SEQ ID NO: 31-42 или, в случае мышино scFv-домена, в виде SEQ ID NO: 59.

Полноразмерные CAR-последовательности также представлены в настоящем описании как SEQ ID NO: 31-42 и 58, как показано в **таблице 2** и **таблице 3**.

Иллюстративная лидерная последовательность представлена в SEQ ID NO: 13. Иллюстративная последовательность петли/спейсера представлена в виде SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 45 или SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 49. Иллюстративная последовательность трансмембранного домена представлена в SEQ ID NO: 15. Иллюстративная последовательность внутриклеточного сигнального домена белка 4-1BB представлена в SEQ ID NO: 16. Иллюстративная последовательность внутриклеточного сигнального домена CD27 представлена в SEQ ID NO: 51. Иллюстративная последовательность домена CD3-дзета представлена в SEQ ID NO: 17 или SEQ ID NO: 43. Эти последовательности могут использоваться, например, в комбинации с scFv, который распознает один или более из: CD19, CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1.

В настоящем описании приведены иллюстративные последовательности различных scFv-фрагментов и других компонентов CAR. Следует отметить, что в настоящем описании эти компоненты CAR (например, SEQ ID NO: 121 или последовательность из **таблицы 2, 3, 6, 11A, 11B, 16 или 25**) также представлены без лидерной последовательности (например, без аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 13 или нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 54).

В вариантах осуществления раскрытые в настоящем описании последовательности CAR содержат изменение остатка Q/K в сигнальном домене костимулирующего домена, полученного из CD3-дзета цепи.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение охватывает конструкцию рекомбинантной нуклеиновой кислоты, содержащую молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую CAR, причем молекула нуклеиновой кислоты содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую анти-CD19-связывающий домен, например раскрытый в настоящем описании, например, которая является смежной и находится внутри той же рамки считывания, что и последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая внутриклеточный сигнальный домен. В одном из аспектов анти-CD19-связывающий домен выбирают из одной или более SEQ ID NO: 1-12 и 58. В одном из аспектов анти-CD19-связывающий домен кодируется нуклеотидными остатками с 64 по 813 последовательности, представленной в одной или более из SEQ ID NO: 61-72 и 97. В одном из аспектов анти-CD19-связывающий домен кодируется нуклеотидными остатками с 64 по 813 SEQ ID NO: 61. В одном из аспектов анти-CD19-связывающий домен кодируется нуклеотидными остатками с 64 по 813 SEQ ID NO: 62. В одном из аспектов анти-CD19-связывающий домен кодируется нуклеотидными остатками с 64 по 813 SEQ ID NO: 63. В одном из аспектов анти-CD19-связывающий домен кодируется нуклеотидными остатками с 64 по 813 SEQ ID NO: 64. В одном из аспектов анти-CD19-связывающий домен кодируется нуклеотидными остатками с 64 по 813 SEQ ID NO: 65. В одном из аспектов анти-CD19-связывающий домен кодируется нуклеотидными остатками с 64 по 813 SEQ ID NO: 66. В одном из аспектов анти-CD19-связывающий домен кодируется нуклеотидными остатками с 64 по 813 SEQ ID NO: 67. В одном из аспектов анти-CD19-связывающий

домен кодируется нуклеотидными остатками с 64 по 813 SEQ ID NO: 68. В одном из аспектов анти-CD19-связывающий домен кодируется нуклеотидными остатками с 64 по 813 SEQ ID NO: 69. В одном из аспектов анти-CD19-связывающий домен кодируется нуклеотидными остатками с 64 по 813 SEQ ID NO: 70. В одном из аспектов анти-CD19-связывающий домен кодируется нуклеотидными остатками с 64 по 813 SEQ ID NO: 71. В одном из аспектов анти-CD19-связывающий домен кодируется нуклеотидными остатками с 64 по 813 SEQ ID NO: 72.

В настоящем описании приведены ингибиторы CD19 и комбинированная терапия. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD19 (например, в виде клеточной терапии или антитела) вводят в комбинации с ингибитором В-клеток, например, с одним или более ингибиторами из: CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1. Ингибитор CD19 включает, без ограничения, клетку, экспрессирующую CD19 CAR, например CD19 CART клетку, или анти-CD19 антитело (например, моно- или биспецифическое анти-CD19 антитело) или его фрагмент или конъюгат. В одном из вариантов осуществления ингибитор CD19 вводят в комбинации с ингибитором В-клеток, например, раскрытой в настоящем описании клеткой, экспрессирующей CAR.

В настоящем описании раскрыты многочисленные клетки, экспрессирующие CD19 CAR. Например, в некоторых вариантах осуществления ингибитор CD19 включает клетку, экспрессирующую анти-CD19 CAR, например CART, например, клетку, экспрессирующую конструкцию анти-CD19 CAR, описанную в **таблице 2**, или кодируемую CD19-связывающим CAR, содержащим scFv, CDR или VH и VL цепи, описанные в **таблицах 2, 4 или 5**. Например, клетку, экспрессирующую анти-CD19 CAR, например CART, получают путем создания CD19-CAR (который содержит CD19-связывающий домен) в клетке (например, Т-клетке или NK-клетке), например, для введения в комбинации с раскрытой в настоящем описании клеткой, экспрессирующей CAR. В настоящем описании также приведены способы использования раскрытых в настоящем описании клеток, экспрессирующих CAR, для адаптивной терапии.

В одном из вариантов осуществления антигенсвязывающий домен содержит одну, две, три (например, все три) CDR тяжелой цепи, HC CDR1, HC CDR2 и HC CDR3, антитела, указанного в настоящем описании, например, в **таблице 2, 4 или 5**, и/или одну, две, три (например, все три) CDR легкой цепи, LC CDR1, LC CDR2 и LC CDR3, антитела, указанного в настоящем описании, например, в **таблице 2, 4 или 5**. В одном из вариантов осуществления антигенсвязывающий домен содержит переменную область тяжелой цепи и/или переменную область легкой цепи антитела, указанного или описанного выше.

В одном из вариантов осуществления CD19-связывающий домен (например, scFv) содержит: переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации (например, замены), но не более 30, 20 или 10 модификаций (например, замен) аминокислотной последовательности переменной области легкой цепи, представленной в **таблице 2**, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в **таблице 2**; и/или переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации (например, замены), но не более 30, 20 или 10 модификаций (например, замен) аминокислотной последовательности переменной области тяжелой цепи, представленной в **таблице 2**, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в **таблице 2**. В вариантах осуществления CD19-связывающий домен содержит одну или более CDR

(например, каждую из HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2 и LC CDR3) из **таблицы 4** или **таблицы 5** или CDR, имеющих одну, две, три, четыре, пять или шесть модификаций (например, замен) в одной или более CDR.

Иллюстративные анти-CD19 антитела или их фрагменты или их конъюгаты включают, без ограничения, блинатумомаб, SAR3419 (Sanofi), MEDI-551 (MedImmune LLC), Комботокс, DT2219ARL (Masonic Cancer Center), MOR-208 (также называемый XmAb-5574; MorphoSys), XmAb-5871 (Xencor), MDX-1342 (Bristol-Myers Squibb), SGN-CD19A (Seattle Genetics) и AFM11 (Affimed Therapeutics). См. например, Hammer. MAbs. 4.5(2012): 571-77. Блинатумомаб является биспецифическим антителом, состоящим из двух scFv-1, один из которых связывается с CD19, а второй связывается с CD3. Блинатумомаб направляет Т-клетки на атаку раковых клеток. См., например, Hammer et al.; и клинические исследования под номерами NCT00274742 и NCT01209286. MEDI-551 представляет собой гуманизированное анти-CD19 антитело с Fc, разработанное таким образом, что оно имеет повышенную антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC). См., например, Hammer et al.; и клинические исследования под номером NCT01957579. Комботокс представляет собой смесь иммунотоксиканов, которые связываются с CD19 и CD22. Иммунотоксиканы состоят из scFv фрагментов антител, слитых с дегликозилированной А-цепью рицина. См., например, Hammer et al.; and Herrera et al. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 31.12(2009):936-41; Schindler et al. Br. J. Haematol. 154.4(2011):471-6. DT2219ARL представляет собой биспецифический иммунотоксин, нацеленный на CD19 и CD22, содержащий два scFv и укороченный дифтерийный токсин. См., например, Hammer et al.; и клинические исследования под номером NCT00889408. SGN-CD19A представляет собой конъюгат антитело-лекарственное средство (ADC), состоящее из гуманизированного моноклонального анти-CD19 антитела, связанного с синтетическим агентом, убивающим цитотоксические клетки, метил ауристатином F (MMAF). См., например, Hammer et al.; и клинические исследования под номерами NCT01786096 и NCT01786135. SAR3419 представляет собой конъюгат анти-CD19 антитело-лекарственное средство (ADC), содержащее гуманизированное моноклональное анти-CD19 антитело, конъюгированное с производным майтанзина через расщепляемый линкер. См., например, Younes et al. J. Clin. Oncol. 30.2(2012): 2776-82; Hammer et al.; клинические исследования под номером NCT00549185; и Blanc et al. Clin Cancer Res. 2011; 17:6448-58. XmAb-5871 является Fc-разработанным, гуманизированным анти-CD19 антителом. См., например, Hammer et al. MDX-1342 является человеческим Fc-разработанным анти-CD19 антителом с улучшенной ADCC. См., например, Hammer et al. В вариантах осуществления молекула антитела представляет собой биспецифическую анти-CD19 и анти-CD3-молекулу. Например, AFM11 представляет собой биспецифическое антитело, которое нацелено на CD19 и CD3. См., например, Hammer et al.; и клинические исследования под номером NCT02106091. В некоторых вариантах осуществления раскрытое в настоящем описании анти-CD19 антитело конъюгировано или иным образом связано с терапевтическим агентом, например химиотерапевтическим агентом, пептидной вакциной (такой как описана в Izumoto et al. 2008 J Neurosurg 108: 963-971), иммунодепрессантом или иммуноаблятивным агентом, например циклоспорином, азатиоприном, метотрексатом, микофенолатом, FK506, CAMPATH, анти-CD3 антителом, цитокином, флударабином, рапамицином, микофенольной кислотой, стероидом, FR901228 или цитокином.

Иллюстративные молекулы анти-CD19 антитела (включая антитела или их фрагменты или их конъюгаты) могут включать цепи scFv, CDR или VH и VL, описанные в **таблицах 2, 4 или 5**. В одном из вариантов осуществления молекула CD19-связывающего антитела

содержит: вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации (например, замены), но не более 30, 20 или 10 модификаций (например, замен) аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи, представленной в **таблице 2**, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в **таблице 2**; и/или вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации (например, замены), но не более 30, 20 или 10 модификаций (например, замен) аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи, представленной в **таблице 2**, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в **таблице 2**. В вариантах осуществления молекула CD19-связывающего антитела содержит одну или несколько CDR (например, каждую из HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2 и LC CDR3) из **таблицы 4** или **таблицы 5** или CDR, имеющих одну, две, три, четыре, пять или шесть модификаций (например, замен) в одной или более CDR. Молекула антитела может представлять собой, например, изолированную молекулу антитела.

В одном из вариантов осуществления анти-CD19-антигенсвязывающий домен представляет собой антигенсвязывающую часть, например CDR, антигенсвязывающего домена, представленного в настоящем описании в таблице. В одном из вариантов осуществления CD19-антигенсвязывающий домен может быть любым CD19 CAR, например LG-740, из описанных в патенте США No. № 8,399,645; патенте США No. № 744690; Xu et al., Leuk Lymphoma. 2013 54(2):255-260(2012); Cruz et al., Blood 122(17):2965-2973 (2013); Brentjens et al., Blood, 118(18):4817-4828 (2011); Kochenderfer et al., Blood 116 (20):4099-102 (2010); Kochenderfer et al., Blood 122 (25):4129-39(2013); и 16th Annu Meet Am Soc Gen Cell Ther (ASGCT) (May 15-18, Salt Lake City) 2013, Abst 10, каждый из которых включен в настоящее описание во всей своей полноте в качестве ссылки.

В одном из вариантов осуществления CAR Т-клетка, которая специфически связывается с CD19, обозначена как TISAGENLEUCCEL-Т. CTL019 создают посредством генной модификации Т-клеток в виде стабильной вставки, используя трансдукцию самоинактивируемым, дефектным по репликации лентивирусным (LV) вектором, содержащим трансген CTL019 под контролем альфа-промотора EF-1. CTL019 может представлять собой смесь трансген-положительных и отрицательных Т-клеток, которые доставляются субъекту, исходя из процента трансген-положительных Т-клеток.

В одном из аспектов последовательность нуклеиновой кислоты конструкции CAR по изобретению выбирают из одной или более SEQ ID NO: 85-96. В одном из аспектов последовательность нуклеиновой кислоты конструкции CAR представляет собой SEQ ID NO: 85. В одном из аспектов последовательность нуклеиновой кислоты конструкции CAR представляет собой SEQ ID NO: 86. В одном из аспектов последовательность нуклеиновой кислоты конструкции CAR представляет собой SEQ ID NO: 87. В одном из аспектов последовательность нуклеиновой кислоты конструкции CAR представляет собой SEQ ID NO: 88. В одном из аспектов последовательность нуклеиновой кислоты конструкции CAR представляет собой SEQ ID NO: 89. В одном из аспектов последовательность нуклеиновой кислоты конструкции CAR представляет собой SEQ ID NO: 90. В одном из аспектов последовательность нуклеиновой кислоты конструкции CAR представляет собой SEQ ID NO: 91. В одном из аспектов последовательность нуклеиновой кислоты конструкции CAR представляет собой SEQ ID NO: 92. В одном из аспектов последовательность нуклеиновой кислоты конструкции CAR представляет

с собой SEQ ID NO: 93. В одном из аспектов последовательность нуклеиновой кислоты конструкции CAR представляет собой SEQ ID NO: 94. В одном из аспектов последовательность нуклеиновой кислоты конструкции CAR представляет собой SEQ ID NO: 95. В одном из аспектов последовательность нуклеиновой кислоты конструкции CAR представляет собой SEQ ID NO: 96. В одном из аспектов последовательность нуклеиновой кислоты конструкции CAR представляет собой SEQ ID NO: 97. В одном из аспектов последовательность нуклеиновой кислоты конструкции CAR представляет собой SEQ ID NO: 98. В одном из аспектов последовательность нуклеиновой кислоты конструкции CAR представляет собой SEQ ID NO: 99.

Ингибиторы CD20 и CD20-связывающие домены

Используемый в настоящем описании термин "CD20" относится к антигенной детерминанте, которая, как известно, детектируется на В-клетках. Человеческий CD20 также называют членом 1 подсемейства А семейства генов, кодирующих белки с 4 доменами, пронизывающими мембрану (MS4A1). Последовательности человеческих и мышиных аминокислот и нуклеиновых кислот можно найти в публичной базе данных, такой как GenBank, UniProt и Swiss-Prot. Например, аминокислотная последовательность человеческого CD20 может быть найдена под номерами доступа NP_690605.1 и NP_068769.2, а нуклеотидная последовательность, кодирующая варианты 1 и 3 транскрипта человеческого CD20, может быть найдена по номерам доступа NM_152866.2 и NM_021950.3, соответственно. Используемый в настоящем описании термин "CD20" включает белки, содержащие мутации, например точечные мутации, фрагменты, вставки, делеции и варианты сплайсинга полноразмерного CD20 дикого типа. В одном из аспектов антигенсвязывающая часть CAR распознает и связывает антиген внутри внеклеточного домена белка CD20. В одном из аспектов белок CD20 экспрессируется на раковой клетке.

В некоторых аспектах настоящего раскрытия представлен ингибитор CD20 или CD20-связывающий домен, например раскрытый в настоящем описании ингибитор CD20 или CD20-связывающий домен. В раскрытии также представлена нуклеиновая кислота, кодирующая CD20-связывающий домен, или CAR, содержащий CD20-связывающий домен. Ингибитор CD20 включает, без ограничения, клетку, экспрессирующую CD20 CAR, например CD20 CART клетку, или анти-CD20 антитело (например, моно- или биспецифическое анти-CD20 антитело) или его фрагмент или конъюгат. Композиция также может содержать второй агент, например, клетку, экспрессирующую анти-CD19 CAR или CD19-связывающий домен. Агенты могут кодироваться, например, одной нуклеиновой кислотой или различными нуклеиновыми кислотами.

В некоторых аспектах ингибитор CD20 или CD20-связывающий домен вводят в виде монотерапии. В некоторых аспектах ингибитор CD20 или CD20-связывающий домен вводят в комбинации со вторым агентом, таким как клетка, экспрессирующая анти-CD19 CAR. В одном из вариантов осуществления ингибитор CD20 вводят в комбинации с ингибитором CD19, например клеткой, экспрессирующей CD19 CAR, например раскрытой в настоящем описании клеткой, экспрессирующей CAR, например клеткой, экспрессирующей CAR, содержащий связывающий домен антитела, которое является мышиным, человеческим или гуманизированным.

Клетки, экспрессирующие CD20 CAR, например, CART

В одном из вариантов осуществления молекула анти-CD20 антитела содержит: вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации (например, замены), но не

более 30, 20 или 10 модификаций (например, замен) аминокислотной последовательности
 5 варьируемой области легкой цепи, представленной в **таблице 15А или 15В**, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в **таблице 15А или 15В**; и/или варьирующую область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации (например, замены), но не более 30, 20 или 10 модификаций (например, замен) аминокислотной последовательности
 10 варьируемой области тяжелой цепи, представленной в **таблице 14А или 14В**, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в **таблице 14А или 14В**. В одном из вариантов осуществления молекула анти-CD20 антитела содержит одну или более (например, все три) из: определяющей комплементарность области 1 легкой цепи (LC CDR1), определяющей комплементарность области 2 легкой цепи (LC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 легкой цепи (LC CDR3) раскрытого в настоящем описании
 15 CD20-связывающего домена, и/или одну или более (например, все три) из: определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HC CDR1), определяющей комплементарность области 2 тяжелой цепи (HC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (HC CDR3) раскрытого в настоящем описании CD20-связывающего домена, например CD20-связывающего домена, содержащего одну или более, например все три, LC-CDR и одну или более, например все три, HC CDR. Эти CDR могут быть, например, CDR из **таблиц 12А, 12В и/или таблицы 13**, или последовательностью, по существу им идентичной. В одном из вариантов осуществления молекула анти-CD20 антитела содержит одну или более CDR (например, HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2 или LC CDR3), содержащих
 20 аминокислотную последовательность, имеющую одну, две, три, четыре, пять или шесть модификаций (например, замен) в аминокислотной последовательности из **таблицы 12А, 12В и/или таблицы 13**. Молекула антитела может представлять собой, например, изолированную молекулу антитела.

Например, в некоторых вариантах осуществления ингибитор CD20 включает клетку,
 30 экспрессирующую анти-CD20 CAR, например CART, например, клетку, экспрессирующую конструкцию анти-CD20 CAR, описанную в **таблице 11А или 11В**, или последовательность, по существу идентичную ей, или кодируемую CD20-связывающим CAR, содержащим scFv, CDR или VH и VL цепи, описанные в **таблицах 11А-15В**, или последовательность, по существу идентичную им. Например, клетку,
 35 экспрессирующую анти-CD20 CAR, например CART, получают путем создания CD20 CAR (который содержит CD20-связывающий домен) в клетке (например, Т-клетке или НК-клетке), например, для введения в комбинации с раскрытой в настоящем описании клеткой, экспрессирующей CAR. В настоящем описании также приведены способы использования раскрытых в настоящем описании клеток, экспрессирующих CAR, для
 40 адаптивной терапии.

В одном из вариантов осуществления CD20-связывающий домен (например, scFv) содержит: варьирующую область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации (например, замены), но не более 30, 20 или 10 модификаций (например, замен)
 45 аминокислотной последовательности варьируемой области легкой цепи, представленной в **таблице 15А или 15В**, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в **таблице 15А или 15В**; и/или варьирующую область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность,

имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации (например, замены), но не более 30, 20 или 10 модификаций (например, замен) аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи, представленной в **таблице 14А или 14В**, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной

5 последовательностью, представленной в **таблице 14А или 14В**.

В одном из вариантов осуществления CD20-связывающий домен содержит одну или более (например, две или все три) из: определяющей комплементарность области 1 легкой цепи (LC CDR1), определяющей комплементарность области 2 легкой цепи (LC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 легкой цепи (LC CDR3)

10 раскрытого в настоящем описании CD20-связывающего домена, и/или одну или более (например, все три) из: определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HC CDR1), определяющей комплементарность области 2 тяжелой цепи (HC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (HC CDR3) раскрытого в настоящем описании CD20-связывающего домена, например CD20-связывающий домен, содержащий одну или более, например все три, LC-CDR и одну или более, например все три, HC CDR. Эти CDR могут быть, например, CDR из **таблиц 12А, 12В и/или таблицы 13**, или последовательностью, по существу идентичной им. В одном из вариантов осуществления CD20-связывающий домен (например scFv) содержит одну или более CDR (например, HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2 или LC CDR3),

20 содержащих аминокислотную последовательность, имеющую одну, две, три, четыре, пять или шесть модификаций (например, замен) в аминокислотной последовательности из **таблицы 12А, 12В и/или таблицы 13**.

В некоторых вариантах осуществления CAR содержит антитело или фрагмент антитела, который включает CD20-связывающий домен, трансмембранный домен и

25 внутриклеточный сигнальный домен. CD20-связывающий домен может содержать одну или более из: определяющей комплементарность области 1 легкой цепи (LC CDR1), определяющей комплементарность области 2 легкой цепи (LC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 легкой цепи (LC CDR3) любой аминокислотной последовательности легкой цепи CD20-связывающего домена, указанной в **таблице 13, 15А или 15В**, и одну или более из: определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HC CDR1), определяющей комплементарность области 2 тяжелой цепи (HC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (HC CDR3) любой аминокислотной последовательности тяжелой цепи CD20-связывающего домена, приведенной в **таблице 12А, 12В, 14А или 14В**.

35 В варианте осуществления CD20-связывающий домен содержит шесть CDR (например, каждую из HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2 и LC CDR3) любого из CAR20-1, CAR20-2, CAR20-3, CAR20-4, CAR20-5, CAR20-6, CAR20-7, CAR20-8, CAR20-9, CAR20-10, CAR20-11, CAR20-12, CAR20-13, CAR20-14, CAR20-15 или CAR20-16, или последовательность по существу идентичную им. В варианте осуществления CD20-связывающий домен содержит три CDR (например, каждую из HC CDR1, HC CDR2 и HC CDR3 или каждую из LC CDR1, LC CDR2 и LC CDR3) любого из CAR20-1, CAR20-2, CAR20-3, CAR20-4, CAR20-5, CAR20-6, CAR20-7, CAR20-8, CAR20-9, CAR20-10, CAR20-11, CAR20-12, CAR20-13, CAR20-14, CAR20-15 или CAR20-16, или последовательность по существу идентичную им.

45 В одном из вариантов осуществления CD20-связывающий домен содержит раскрытую в настоящем описании (например, в **таблице 15А или 15В**) вариабельную область легкой цепи и/или раскрытую в настоящем описании (например, в **таблице 14А или 14В**) вариабельную область тяжелой цепи, или последовательность по существу идентичную

им. В одном из вариантов осуществления CD20-связывающий домен (например, scFv) содержит: вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации (например, замены), но не более 30, 20 или 10 модификаций (например, замен) аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи, представленной в **таблице 15А или 15В**, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в **таблице 15А или 15В**; и/или вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации (например, замены), но не более 30, 20 или 10 модификаций (например, замен) аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи, представленной в **таблице 14А или 14В**, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в **таблице 14А или 14В**.

Другие варианты осуществления включают нуклеотидную последовательность, которая кодирует полипептид, описанный в этом разделе. Например, другие варианты осуществления включают нуклеотидную последовательность, которая кодирует любой полипептид из **таблиц 11А-15В**. Например, нуклеотидная последовательность может содержать конструкцию CAR или scFv из **таблицы 11А или 11В**. Нуклеотид может кодировать VH из **таблицы 14А или 14В**, VL из **таблицы 15А или 15В**, или и то, и другое. Нуклеотид может кодировать одну или более (например, две или три) из: VH CDR1, VH CDR2 или VH CDR3 из **таблицы 12А или 12В**, и/или нуклеотид может кодировать одну или более (например, две или три) из: VL CDR1, VL CDR2 или VL CDR3 из **таблицы 13**. Нуклеотидная последовательность также может включать одну или более из, например все, домены с последовательностью SEQ ID NO: 13, 14, 15, 16, 17 и 51.

В другом аспекте настоящего раскрытия представлена популяция клеток, экспрессирующих CAR, например CART клеток, содержащая смесь клеток, экспрессирующих CD19 CAR и CD20 CAR. Например, в одном из вариантов осуществления популяция CART клеток может включать первую клетку, экспрессирующую CD19 CAR, и вторую клетку, экспрессирующую CD20 CAR. В одном из вариантов осуществления популяция клеток, экспрессирующих CAR, включает, например, первую клетку, экспрессирующую CAR (например, CD19 CAR, ROR1 CAR, CD20 CAR или CD22 CAR), которая включает первичный внутриклеточный сигнальный домен, и вторую клетку, экспрессирующую CAR (например, CD19 CAR, ROR1 CAR, CD20 CAR или CD22 CAR), которая включает вторичный сигнальный домен.

CD20 CAR также может содержать один или более трансмембранных доменов, например раскрытый в настоящем описании трансмембранный домен, внутриклеточный сигнальный домен, например раскрытый в настоящем описании внутриклеточный сигнальный домен, костимулирующий домен, например раскрытый в настоящем описании костимулирующий домен, лидерную последовательность, например раскрытую в настоящем описании лидерную последовательность, или шарнир, например раскрытый в настоящем описании шарнир.

Иллюстративные анти-CD20 антитела включают, без ограничения, ритуксимаб, офатумумаб, окрелизумаб, велтузумаб, обинутузумаб, TRU-015 (Trubion Pharmaceuticals), окаратузумаб и Pro131921 (Genentech). См., например, Lim et al. Haematologica. 95.1(2010) :135-43.

В некоторых вариантах осуществления анти-CD20 антитело содержит ритуксимаб. Ритуксимаб является химерным мышинным/человеческим моноклональным антителом IgG1 каппа, которое связывается с CD20 и вызывает цитоллиз клетки, экспрессирующей

CD20, например, как описано в www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103705s5311lbl.pdf. В некоторых вариантах осуществления ритуксимаб можно использовать для лечения В-клеточных злокачественных новообразований, таких как неходжкинская лимфома (NHL) (например, фолликулярная NHL, диффузная В-крупноклеточная лимфома) и хроническая лимфоцитарная лейкемия (CLL). В других вариантах осуществления ритуксимаб можно использовать для лечения аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, рассеянный склероз, системная красная волчанка, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, аутоиммунная анемия, аутоиммунная гемолитическая анемия, чистая аплазия эритроцитов, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), синдром Эванса, васкулит, буллезные расстройства кожи, сахарный диабет 1-го типа, синдром Шегрена, анти-NMDA-рецепторный энцефалит и болезнь Девика, офтальмопатия Грейвса и аутоиммунный панкреатит. В некоторых вариантах осуществления ритуксимаб можно использовать для лечения отторжения трансплантата.

В некоторых вариантах осуществления ритуксимаб вводят внутривенно, например, в виде внутривенной инфузии. Например, каждая инфузия обеспечивает примерно 500-2000 мг (например, примерно 500-550, 550-600, 600-650, 650-700, 700-750, 750-800, 800-850, 850-900, 900-950, 950-1000, 1000-1100, 1100-1200, 1200-1300, 1300-1400, 1400-1500, 1500-1600, 1600-1700, 1700-1800, 1800-1900 или 1900-2000 мг) ритуксимаба.

В некоторых вариантах осуществления ритуксимаб вводят в дозе 150 мг/м² до 750 мг/м², например, примерно 150-175 мг/м², 175-200 мг/м², 200-225 мг/м², 225-250 мг/м², 250-300 мг/м², 300-325 мг/м², 325-350 мг/м², 350-375 мг/м², 375-400 мг/м², 400-425 мг/м², 425-450 мг/м², 450-475 мг/м², 475-500 мг/м², 500-525 мг/м², 525-550 мг/м², 550-575 мг/м², 575-600 мг/м², 600-625 мг/м², 625-650 мг/м², 650-675 мг/м² или 675-700 мг/м², где м² указывает площадь поверхности тела субъекта.

В некоторых вариантах осуществления ритуксимаб вводят с интервалом дозирования, равным по меньшей мере 4 дням, например, 4, 7, 14, 21, 28, 35 дням или более. Например, ритуксимаб вводят с интервалом дозирования, равным по меньшей мере 0,5 недели, например, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 неделям или более.

В некоторых вариантах осуществления ритуксимаб вводят в раскрытых в настоящем описании дозе и интервалах дозирования в течение периода времени, например, по меньшей мере, 2 недель, например, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 недель или более. Например, ритуксимаб вводят в раскрытых в настоящем описании дозе и интервалах дозирования, в общей сложности, по меньшей мере в количестве 4 доз за цикл лечения (например, по меньшей мере 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более доз за цикл лечения).

В некоторых аспектах анти-CD20 антитело содержит офатумумаб. Офатумумаб является моноклональным анти-CD20 IgG1к антителом человека с молекулярной массой приблизительно 149 кДа. Например, офатумумаб создают с помощью технологии трансгенных мышей и гибридомы и экспрессируют и очищают от рекомбинантной мышинной линии клеток (NS0). См., например, www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125326lbl.pdf; и клинические испытания под номерами NCT01363128, NCT01515176, NCT01626352 и NCT01397591.

Офатумумаб можно использовать для лечения таких заболеваний, как CLL, неходжкинская лимфома (NHL) (например, фолликулярная NHL и DLBCL), В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз (ALL), лимфома мантийных клеток, ревматоидный артрит и рассеянный склероз.

В некоторых вариантах осуществления офатумумаб вводят в виде внутривенной инфузии. Например, каждая инфузия обеспечивает примерно 150-3000 мг (например, примерно 150-200, 200-250, 250-300, 300-350, 350-400, 400-450, 450-500, 500-550, 550-600, 600-650, 650-700, 700-750, 750-800, 800-850, 850-900, 900-950, 950-1000, 1000-1200, 1200-1400, 1400-1600, 1600-1800, 1800-2000, 2000-2200, 2200-2400, 2400-2600, 2600-2800 или 2800-3000 мг) офатумумаба.

В некоторых вариантах осуществления офатумумаб вводят с интервалом дозирования, равным по меньшей мере 4 дням, например, 4, 7, 14, 21, 28, 35 дням или более. Например, офатумумаб вводят с интервалом дозирования, равной по меньшей мере 1 неделе, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 26, 28, 20, 22, 24, 26, 28, 30 неделям и более.

В некоторых вариантах осуществления, офатумумаб вводят в раскрытых в настоящем описании дозе и интервалах дозирования в течение периода времени, например, по меньшей мере, 1 недели, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 40, 50, 60 недель или более или 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 месяцев или более, или 1, 2, 3, 4, 5 лет и более. Например, офатумумаб вводят в раскрытых в настоящем описании дозе и интервалах дозирования в общей сложности, по меньшей мере в количестве 2 доз за цикл лечения (например, по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20 или более доз за цикл лечения).

В некоторых аспектах анти-CD20 антитело содержит окрелизумаб. Окрелизумаб является гуманизированным анти-CD20 моноклональным антителом, например, как описано в клинических испытаниях под номерами NNT00077870, NCT01412333, NCT00779220, NCT00673920, NCT01194570 и у Kappos et al. *Lancet*. 19,378 (2011): 1779-87. Например, окрелизумаб можно использовать для лечения таких заболеваний, как ревматоидный артрит, рассеянный склероз и волчанка.

В некоторых вариантах осуществления окрелизумаб вводят в виде внутривенной инфузии. Например, каждая инфузия обеспечивает примерно 50-3000 мг (например, примерно 50-100, 100-150, 150-200, 200-250, 250-300, 300-350, 350-400, 400-450, 450-500, 500-550, 550-600, 600-650, 650-700, 700-750, 750-800, 800-850, 850-900, 900-950, 950-1000, 1000-1100, 1100-1200, 1200-1300, 1300-1400, 1400-1500, 1500-1600, 1600-1700, 1700-1800, 1800-1900 или 1900-2000 мг) окрелизумаба.

В некоторых вариантах осуществления окрелизумаб вводят с интервалом дозирования, равным по меньшей мере 7 дням, например, 7, 14, 21, 28, 35 дням или более. Например, окрелизумаб вводят с интервалом дозирования, равным по меньшей мере 1 неделе, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 26, 28, 20, 22, 24, 26, 28, 30 неделям и более.

В некоторых вариантах осуществления, окрелизумаб вводят в раскрытых в настоящем описании дозе и интервалах дозирования в течение периода времени, например, по меньшей мере, 2 недель, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 40, 50, 60 недель или более или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 месяцев или более, или 1, 2, 3, 4, 5 лет и более. Например, окрелизумаб вводят в раскрытых в настоящем описании дозе и интервалах дозирования, в общей сложности, по меньшей мере в количестве 4 доз за цикл лечения (например, по меньшей мере 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20 или более доз за цикл лечения).

В некоторых аспектах анти-CD20 антитело содержит велтузумаб. Велтузумаб является гуманизированным моноклональным анти-CD20 антителом. См., например, клинические исследования под номерами № NCT00547066, NCT00546793, NCT01101581 и Goldenberg et al. *Leuk Lymphoma*. 51(5)(2010):747-55. Например, велтузумаб можно использовать

для лечения NHL (например, DLBCL, фолликулярной лимфомы), CLL и аутоиммунных заболеваний, таких как иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП).

В некоторых вариантах осуществления велтузумаб вводят подкожно или внутривенно, например, в виде внутривенной инфузии. В некоторых вариантах осуществления

велтузумаб вводят в дозе 50-800 мг/м², например, примерно 50-60, 60-70, 70-80, 80-90, 90-100, 100-110, 110-120, 120-130, 130-140, 140-150, 150-160, 160-170, 170-180, 180-190, 190-200, 200-225, 225-250, 250-275, 275-300, 300-325, 325-350, 350-375, 375-400, 400-425, 425-450, 450-475, 475-500, 500-525, 525-550, 550-575, 575-600, 600-625, 625-650, 650-675, 675-700, 700-725, 725-750, 750-775 или 775-800 мг/м². В некоторых вариантах осуществления вводят дозу 50-400 мг, например 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375 или 400 мг велтузумаба.

В некоторых вариантах осуществления велтузумаб вводят с интервалом дозирования, равным по меньшей мере 7 дням, например, 7, 14, 21, 28, 35 дням или более. Например, велтузумаб вводят с интервалом дозирования, равным по меньшей мере, 1 неделе, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 26, 28, 20, 22, 24, 26, 28, 30 неделям и более.

В некоторых вариантах осуществления, велтузумаб вводят в раскрытых в настоящем описании дозе и интервале дозирования в течение периода времени, равного, например, по меньшей мере, 2 неделям, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 40, 50, 60 неделям или более или 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12 месяцев или более, или 1, 2, 3, 4, 5, 6 лет и более. Например, велтузумаб вводят в раскрытых в настоящем описании дозе и интервале дозирования, в общей сложности, по меньшей мере в количестве 4 доз за цикл лечения (например, по меньшей мере 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20 или более доз за цикл лечения).

В некоторых аспектах анти-CD20 антитело содержит GA101. GA101 (также называемый обинутузумаб или RO5072759) представляет собой гуманизированное моноклональное анти-CD20 антитело, созданное методом глико-инжиниринга. Например, GA101 может использоваться для лечения таких заболеваний, как В-клеточные лимфоидные злокачественные новообразования, например CLL, неходжкинская лимфома (NHL) и диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL). См., например, Robak. Curr. Opin. Investig. Drugs. 10.6(2009):588-96; клинические испытания под номерами: NCT01995669, NCT01889797, NCT02229422 и NCT01414205; и www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125486s000lbl.pdf.

В некоторых вариантах осуществления GA101 вводят внутривенно, например, в виде внутривенной инфузии. Например, каждая инфузия обеспечивает примерно 100-3000 мг (например, примерно 100-150, 150-200, 200-250, 250-500, 300-350, 350-400, 400-450, 450-500, 500-550, 550-600, 600-650, 650-700, 700-750, 750-800, 800-850, 850-900, 900-950, 950-1000, 1000-1200, 1200-1400, 1400-1600, 1600-1800, 1800-2000, 2000-2200, 2200-2400, 2400-2600, 2600-2800 или 2800-3000 мг) GA101.

В некоторых вариантах осуществления GA101 вводят с интервалом дозирования, равным по меньшей мере 7 дням, например, 7, 14, 21, 28, 35 дням или более. Например, GA101 вводят с интервалом дозирования, равным по меньшей мере 1 неделе, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 26, 28, 20, 22, 24, 26, 28, 30 неделям и более. Например, GA101 вводят с интервалом дозирования по меньшей мере 1 месяц, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 недель или более. В некоторых вариантах осуществления GA101 вводят с интервалом дозирования 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 дней.

В некоторых вариантах осуществления, GA101 вводят в раскрытых в настоящем описании дозе и интервалом дозирования в течение периода времени, равным, например, по меньшей мере 1 неделе, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17,

18, 19, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 40, 50, 60 неделям или более или 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12 месяцам или более, или 1, 2, 3, 4, 5 годам и более. Например, GA101 вводят в раскрытых в настоящем описании дозе и интервалом дозирования в общей сложности, по меньшей мере в количестве 2 доз за цикл лечения (например, по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20 или более доз за цикл лечения).

В некоторых аспектах анти-CD20 антитело содержит AME-133v. AME-133v (также называемый LY2469298 или окаратузумаб) представляет собой гуманизированное моноклональное анти-CD20 антитело IgG1 с повышенным сродством связывания к рецептору FcγRIIIa и повышенной антитело-зависимой клеточной цитотоксичностью (ADCC) по сравнению с ритуксимабом. См., например, Robak et al. *BioDrugs* 25.1 (2011): 13-25. В некоторых вариантах осуществления AME-133v может использоваться для лечения рака, такого как NHL, например фолликулярной лимфомы. См., например, Forero-Torres et al. *Clin Cancer Res.* 18.5(2012):1395-403.

В некоторых аспектах анти-CD20 антитело содержит PRO131921. PRO131921 представляет собой гуманизированное моноклональное анти-CD20 антитело, сконструированное таким образом, чтобы оно лучше связывалось с FcγRIIIa и имело улучшенную ADCC по сравнению с ритуксимабом. См., например, Robak et al. *BioDrugs* 25.1 (2011): 13-25; и Casulo et al. *Clin Immunol.* 154,1 (2014): 37-46. В некоторых вариантах осуществления PRO131921 может использоваться для лечения NHL. См., например, клинические испытания по номером № NCT00452127. В некоторых вариантах осуществления PRO131921 вводят внутривенно, например, в виде внутривенной инфузии.

В некоторых вариантах осуществления PRO131921 вводят в дозе от 15 мг/м² до 1000 мг/м², например, примерно 15-20, 20-25, 25-30, 30-35, 35-40, 40-45, 45- 50, 50-55, 55-60, 60-65, 65-70, 70-75, 75-80, 80-85, 85-90, 90-95, 95-100, 100-125, 125-150, 150-175, 175-200, 200-226, 225-250, 250-300, 300-325, 325-350, 350-375, 375-400, 400-425, 425-450, 450-475, 475- 500, 500-525, 525-550, 550-575, 575-600, 600-625, 625-650, 650-675, 675-700, 700-725, 725-750, 750-775, 775-800, 800-825, 825-850, 850-875, 875-900, 900-925, 925-950, 950-975 или 975-1000 мг/м², где м² указывает площадь поверхности тела субъекта.

В некоторых аспектах анти-CD20 антитело содержит TRU-015. TRU-015 представляет собой анти-CD20 антитело слитый белок, полученный из доменов анти-CD20 антитела. TRU-015 по размеру меньше моноклональных антител, но сохраняет Fc-опосредованные эффекторные функции. См., например, Robak et al. *BioDrugs* 25.1 (2011): 13-25. TRU-015 содержит анти-CD20 одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv), связанный с шарниром человеческого IgG1, CH2 и CH3, но не имеет доменов CH1 и CL. В некоторых вариантах осуществления TRU-015 может использоваться для лечения В-клеточных лимфом и ревматоидного артрита. В некоторых вариантах осуществления TRU-015 вводят внутривенно, например, в виде внутривенной инфузии. В некоторых вариантах осуществления TRU-015 вводят в дозе 0,01-30 мг/кг, например, 0,01-0,015, 0,015-0,05, 0,05-0,15, 0,15-0,5, 0,5-1, 1-1,5, 1,5-2,5, 2,5-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-25 или 25-30 мг/кг массы тела. В некоторых вариантах осуществления TRU-015 вводят с интервалом дозирования, равным по меньшей мере 1 дню, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 дням. См., например, Burge et al. *Clin Ther.* 30,10 (2008): 1806-16.

В некоторых вариантах осуществления раскрытое в настоящем описании анти-CD20 антитело конъюгировано или иным образом связано с терапевтическим агентом, например химиотерапевтическим агентом (например, цитоксаном, флударабином, ингибитором гистондеацетилазы, деметилирующим агентом, пептидной вакциной, противоопухолевым антибиотиком, ингибитором тирозинкиназы, алкилирующим

агентом, антимикротрубочковым или антимитотическим агентом, CD20-антителом или конъюгатом лекарственное средство-CD20-антитело, раскрытыми в настоящем описании), противоаллергическим агентом, средством от тошноты (или противорвотным средством), обезболивающим агентом или цитопротектором, раскрытыми в настоящем описании.

Ингибиторы CD22 и CD22-связывающие домены

Используемый в настоящем описании термин "CD22" относится к антигенной детерминанте, которая, как известно, детектируется на В-клетках. Последовательности человеческих и мышиных аминокислот и нуклеиновых кислот можно найти в публичной базе данных, такой как GenBank, UniProt и Swiss-Prot. Например, аминокислотные последовательности изоформ 1-5 человеческого CD22 можно найти под номерами доступа NP 001762.2, NP 001172028.1, NP 001172029.1, NP 001172030.1 и NP 001265346.1 соответственно, а нуклеотидную последовательность, кодирующую варианты 1-5 человеческого CD22 можно найти под номерами доступа NM 001771.3, NM 001185099.1, NM 001185100.1, NM 001185101.1 и NM 001278417.1, соответственно. Используемый в настоящем описании термин "CD22" включает белки, содержащие мутации, например точечные мутации, фрагменты, вставки, делеции и варианты сплайсинга полноразмерного CD22 дикого типа. В одном из аспектов антигенсвязывающая часть CAR распознает и связывает антиген внутри внеклеточного домена белка CD22. В одном из аспектов белок CD22 экспрессируется на раковой клетке.

В некоторых аспектах настоящего раскрытия представлен ингибитор CD22 или CD22-связывающий домен, например раскрытый в настоящем описании ингибитор CD22 или CD22-связывающий домен. В раскрытии также представлена нуклеиновая кислота, кодирующая CD22-связывающий домен, например, кодирующая CAR, содержащий CD22-связывающий домен. Ингибитор CD22 включает, без ограничения, клетку, экспрессирующую CD22 CAR, например CD22 CART клетку, или анти-CD22 антитело (например, моно- или биспецифическое анти-CD22 антитело) или его фрагмент. Композиция также может содержать второй агент, например, клетку, экспрессирующую анти-CD19 CAR или CD19-связывающий домен. Агенты могут кодироваться, например, одной нуклеиновой кислотой или различными нуклеиновыми кислотами.

В некоторых аспектах ингибитор CD22 или CD22-связывающий домен вводят в виде монотерапии. В некоторых аспектах ингибитор CD22 или CD22-связывающий домен вводят в комбинации со вторым агентом, таким как клетка, экспрессирующая анти-CD19 CAR. В одном из вариантов осуществления ингибитор CD22 вводят в комбинации с ингибитором CD19, например клеткой, экспрессирующей CD19 CAR, например раскрытой в настоящем описании клеткой, экспрессирующей CAR, например клеткой, экспрессирующей CAR, содержащий связывающий домен антитела, которое является мышиным, человеческим или гуманизированным.

Клетки, экспрессирующие CD22 CAR, например, CART

В одном из вариантов осуществления ингибитор CD22 представляет собой клетку, экспрессирующую CD22 CAR, например CD22 CAR, которая содержит CD22-связывающий домен, сконструированный в клетке (например, Т-клетке или NK-клетке) для введения в комбинации с клеткой экспрессирующей CD19 CAR, например CART, и применяется для адаптивной терапии.

В одном из аспектов настоящего раскрытия представлена популяция клеток, экспрессирующих CAR, например CART клеток, содержащая смесь клеток, экспрессирующих CD19 CAR и CD22 CAR. Например, в одном из вариантов осуществления популяция CART клеток может включать первую клетку,

экспрессирующую CD19 CAR, и вторую клетку, экспрессирующую CD22 CAR. В одном из вариантов осуществления популяция клеток, экспрессирующих CAR, включает, например, первую клетку, экспрессирующую CAR (например, CD19 CAR или CD22 CAR), которая включает первичный внутриклеточный сигнальный домен, и вторую

5 клетку, экспрессирующую CAR (например, CD19 CAR или CD22 CAR), которая включает вторичный сигнальный домен.

В одном из аспектов CD22 CAR содержит необязательную лидерную последовательность (например, раскрытую в настоящем описании необязательную лидерную последовательность), внеклеточный антигенсвязывающий домен, шарнир

10 (например, раскрытый в настоящем описании шарнир), трансмембранный домен (например, раскрытый в настоящем описании трансмембранный домен) и внутриклеточный стимулирующий домен (например, раскрытый в настоящем описании внутриклеточный стимулирующий домен). В одном из вариантов осуществления иллюстративная конструкция CD22 CAR содержит необязательную лидерную

15 последовательность (например, раскрытую в настоящем описании лидерную последовательность), внеклеточный антигенсвязывающий домен, шарнир, трансмембранный домен, внутриклеточный костимулирующий домен (например, раскрытый в настоящем описании внутриклеточный костимулирующий домен) и внутриклеточный стимулирующий домен.

В одном из аспектов CAR22-связывающий домен содержит scFv часть аминокислотной последовательности (или кодируется нуклеотидной последовательностью), представленной в любом из SEQ ID NO: 200-428. В одном из аспектов CAR22-связывающий домен содержит scFv-часть, представленную в любой из SEQ ID NO: 203,

20 209, 215, 221, 227, 232, 238, 244, 250, 256, 262, 268, 274, 280, 286, 292, 298, 304, 310, 316, 322, 328, 334, 340, 346, 352, 358, 364, 370, 376, 382, 388, 394, 400, 406, 412, 418 или 423.

В конкретных аспектах, конструкция CAR по изобретению содержит scFv домен, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO: 203, 209, 215, 221, 227, 232, 238, 244, 250, 256, 262, 268, 274, 280, 286, 292, 298, 304, 310, 316, 322, 328, 334, 340, 346, 352, 358, 364, 370, 376, 382, 388, 394, 400, 406, 412, 418, or 423, причем перед scFv может находиться

30 необязательная лидерная последовательность, такая как приведенная в SEQ ID NO: 13, а за scFv может следовать необязательная шарнирная последовательность, такая как приведенная в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 45, или SEQ ID NO: 47, или SEQ ID NO: 49, трансмембранный участок, такой как представленный в SEQ ID NO: 15, внутриклеточный сигнальный домен, который включает SEQ ID NO: 16 или SEQ ID NO: 51, и последовательность CD3-дзета, которая включает SEQ ID NO: 17 или SEQ ID NO: ID NO: 43, например, причем домены являются смежными и находятся внутри одной рамки считывания, образуя один слитый белок. В некоторых вариантах осуществления scFv-домен представляет собой scFv домен человека, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO: 203, 209, 215, 221, 227, 232, 238, 244, 250, 256, 262, 268,

40 274, 280, 286, 292, 298, 304, 310, 316, 322, 328, 334, 340, 346, 352, 358, 364, 370, 376, 382, 388, 394, 400, 406, 412, 418 или 423.

В изобретение также включена нуклеотидная последовательность, которая кодирует полипептид каждого из scFv-фрагментов, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 203, 209, 215, 221, 227, 232, 238, 244, 250, 256, 262, 268, 274, 280, 286, 292, 298, 304,

45 310, 316, 322, 328, 334, 340, 346, 352, 358, 364, 370, 376, 382, 388, 394, 400, 406, 412, 418 или 423. В изобретение также включена нуклеотидная последовательность, которая кодирует полипептид каждого из scFv-фрагментов, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 203, 209, 215, 221, 227, 232, 238, 244, 250, 256, 262, 268, 274, 280, 286, 292,

298, 304, 310, 316, 322, 328, 334, 340, 346, 352, 358, 364, 370, 376, 382, 388, 394, 400, 406, 412, 418 или 423, и каждый из доменов SEQ ID NO: 13-17, а также кодируемый CD22 CAR по изобретению.

В некоторых вариантах осуществления полноразмерные последовательности CD22 CAR также представлены в настоящем описании как SEQ ID NO: 207, 213, 219, 225, 230, 236, 242, 248, 254, 260, 266, 272, 278, 284, 290, 296, 302, 308, 314, 320, 326, 332, 338, 344, 350, 356, 362, 368, 374, 380, 386, 392, 398, 404, 410, 416, 422 или 427, как показано в **таблице 6А или 6В**.

В некоторых вариантах осуществления настоящее раскрытие включает конструкцию рекомбинантной нуклеиновой кислоты, содержащую молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую CAR, где молекула нуклеиновой кислоты содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую CD22-вызывающий домен, например раскрытый в настоящем описании, например, которая является смежной и находится внутри той же рамки считывания, что и последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая внутриклеточный сигнальный домен. В одном из аспектов CD22-связывающий домен выбирают из одной или более SEQ ID NO: 203, 209, 215, 221, 227, 232, 238, 244, 250, 256, 262, 268, 274, 280, 286, 292, 298, 304, 310, 316, 322, 328, 334, 340, 346, 352, 358, 364, 370, 376, 382, 388, 394, 400, 406, 412, 418 или 423. В некоторых вариантах осуществления настоящее раскрытие включает конструкцию рекомбинантной нуклеиновой кислоты, содержащую молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую CAR, где молекула нуклеиновой кислоты содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую CD22-связывающий домен, например как раскрыто в настоящем описании, например, которая является смежной и находится внутри той же рамки считывания, что и последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая внутриклеточный сигнальный домен. Иллюстративный внутриклеточный сигнальный домен, который можно использовать в CAR, включает, без ограничения, один или более внутриклеточных сигнальных доменов, например CD3-дзета, CD28, 4-1BB и т.п. В некоторых случаях CAR может содержать любую комбинацию из CD3-дзета, CD28, 4-1BB и т.п.

В одном из аспектов последовательность нуклеиновой кислоты конструкции CAR по изобретению содержит конструкцию CAR одной или более из SEQ ID NO: 200, 208, 214, 220, 226, 231, 237, 243, 249, 255, 261, 267, 273, 279, 285, 291, 297, 303, 309, 315, 321, 327, 333, 339, 345, 351, 357, 363, 369, 375, 381, 387, 393, 399, 405, 417, 422 или 428. В одном из аспектов последовательность нуклеиновой кислоты конструкции CAR по изобретению содержит scFv-кодирующую последовательность одной или более из SEQ ID NO: 204, 210, 216, 222, 116, 233, 239, 245, 251, 257, 263, 269, 275, 281, 287, 293, 299, 305, 311, 317, 323, 329, 335, 341, 347, 353, 359, 365, 371, 377, 383, 389, 395, 401, 407, 413, 117 или 424.

В некоторых случаях полезно, чтобы антигенсвязывающий домен был получен из тех же видов, в которых в конечном итоге будет использоваться CAR. Например, для использования у людей может оказаться полезным, чтобы антигенсвязывающий домен CAR включал человеческие или гуманизированные остатки антигенсвязывающего домена антитела или фрагмента антитела. Таким образом, в одном из аспектов антигенсвязывающий домен содержит человеческое антитело или его фрагмент. В одном из вариантов осуществления CD22-связывающий домен содержит одну или более (например, все три) из: определяющей комплементарность области 1 легкой цепи (LC CDR1), определяющей комплементарность области 2 легкой цепи (LC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 легкой цепи (LC CDR3) раскрытого в настоящем описании анти-CD22-связывающего домена, и/или одну или более (например, все три) из: определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HC CDR1),

определяющей комплементарность области 2 тяжелой цепи (НС CDR2) и определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (НС CDR3) раскрытого в настоящем описании анти-CD22-связывающего домена, например анти-CD22-связывающий домен, содержащий одну или более, например все три, LC CDR и одну или более, например все три, НС CDR. В одном из вариантов осуществления CD22-связывающий домен человека содержит одну или более (например, все три) из: определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи 1 (НС CDR1), определяющей комплементарность области 2 тяжелой цепи (НС CDR2) и определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (НС CDR3) раскрытого в настоящем описании CD22-связывающего домена человека, например, CD22-связывающий домен человека имеет две переменные области тяжелой цепи, каждая из которых содержит раскрытые в настоящем описании НС CDR1, НС CDR2 и НС CDR3. В одном из вариантов осуществления CD22-связывающий домен человека содержит раскрытую в настоящем описании (например, в **таблице 6А, 6В, 10А или 10В**) переменную область легкой цепи и/или раскрытую в настоящем описании (например, в **таблице 6А, 6В, 9А или 9В**) переменную область тяжелой цепи. В одном из вариантов осуществления CD22-связывающий домен человека содержит раскрытую в настоящем описании (например, в **таблице 6А, 6В, 9А или 9В**) переменную область тяжелой цепи, например по меньшей мере две раскрытые в настоящем описании (например, в **таблице 6А, 6В, 9А или 9В**) переменные области тяжелой цепи. В одном из вариантов осуществления CD22-связывающий домен представляет собой scFv, содержащий легкую цепь и тяжелую цепь аминокислотной последовательности из **таблицы 6А, 6В, 9А, 9В, 10А или 10В**. В одном из вариантов осуществления CD22-связывающий домен (например, scFv) содержит: переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации (например, замены), но не более 30, 20 или 10 модификаций (например, замен) аминокислотной последовательности переменной области легкой цепи, представленной в **таблице 6А, 6В, 10А или 10В**, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в **таблице 6А, 6В, 10А или 10В**; и/или переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации (например, замены), но не более 30, 20 или 10 модификаций (например, замен) аминокислотной последовательности переменной области тяжелой цепи, представленной в **таблице 6А, 6В, 9А или 9В**, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в **таблице 6А, 6В, 9А или 9В**. В одном из вариантов осуществления CD22-связывающий домен человека содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 203, 209, 215, 221, 227, 232, 238, 244, 250, 256, 262, 268, 274, 280, 286, 292, 298, 304, 310, 316, 322, 328, 334, 340, 346, 352, 358, 364, 370, 376, 382, 388, 394, 400, 406, 412, 418 или 423 или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с ними. В одном из вариантов осуществления CD22-связывающий домен человека представляет собой scFv, и переменная область легкой цепи, содержащая раскрытую в настоящем описании, например в **таблице 6А, 6В, 10А или 10В**, аминокислотную последовательность, присоединена к переменной области тяжелой цепи, содержащей раскрытую в настоящем описании аминокислотную последовательность, например в **таблице 6А, 6В, 9А или 9В**, через линкер, например раскрытый в настоящем описании линкер. В одном из вариантов осуществления CD22-связывающий домен человека включает (Gly₄-Ser)_n линкер, где n равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6, например, 3 или 4 (SEQ ID NO: 53). Переменная область легкой цепи и переменная

область тяжелой цепи scFv могут находиться, например, в любой из следующих ориентаций: переменная область легкой цепи-линкер-переменная область тяжелой цепи или переменная область тяжелой цепи-линкер-переменная область легкой цепи.

5 В одном из аспектов для CD22-связывающего домена характерны конкретные особые функциональные признаки или свойства антитела или фрагмента антитела. Например, в одном из аспекте часть композиции CAR по изобретению, которая содержит антигенсвязывающий домен, специфически связывает человеческий CD22 или его фрагмент. В одном из аспектов изобретение относится к антигенсвязывающему домену, содержащему антитело или фрагмент антитела, где связывающий домен антитела специфически связывается с белком CD22 или его фрагментом, причем антитело или фрагмент антитела содержит переменную область тяжелой цепи, которая включает аминокислоту последовательность любую из SEQ ID NO: s 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737 или 738, и/или переменную область легкой цепи, которая включает аминокислотную последовательность любую из SEQ ID NO: 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776 или 777. В некоторых аспектах scFv является смежным и находится в той же рамке считывания, что и лидерная последовательность. В одном из аспектов лидерная последовательность представляет собой полипептидную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 13.

В некоторых вариантах осуществления CAR содержит антитело или фрагмент антитела, который включает CD22-связывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен. В вариантах осуществления CD22-связывающий домен содержит одну или более из: определяющей комплементарность области 1 легкой цепи (LC CDR1), определяющей комплементарность области 2 легкой цепи (LC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 легкой цепи (LC CDR3) любой аминокислотной последовательности легкой цепи CD22-связывающего домена, указанной в **таблицах 8A, 8B, 10A и/или 10B**, и одну или более из: определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HC CDR1), определяющей комплементарность области 2 тяжелой цепи (HC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (HC CDR3) любой аминокислотной последовательности тяжелой цепи CD22-связывающего домена, приведенной в **таблицах 7A, 7B, 7C, 9A и/или 9B**.

В одном из аспектов CD22-связывающий домен представляет собой фрагмент, например, одноцепочечный переменный фрагмент (scFv). В одном из вариантов осуществления CD22-связывающий домен представляет собой Fv, Fab, (Fab')₂ или бифункциональное (например, биспецифическое) гибридное антитело (например, Lanzavecchia et al., Eur. J. Immunol. 17, 105 (1987), 17, 105 (1987)). В одном из аспектов антитела и их фрагменты по изобретению связывают белок CD22 или его фрагмент со средством, характерным для дикого типа, или усиленным средством.

В некоторых случаях человеческий scFv может быть получен из дисплейной библиотеки.

45 В одном из вариантов осуществления CD22-связывающий домен, например scFv, содержит по меньшей мере одну мутацию, такую, что мутированный scFv обеспечивает улучшенную стабильность конструкции CART22. В другом варианте осуществления CD22-связывающий домен, например scFv, содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,

8, 9, 10 мутаций, возникающих, например, в процессе гуманизации, таких, что мутированный scFv обеспечивает улучшенную стабильность конструкции CART22.

В одном из аспектов настоящее изобретение относится к модификации исходной аминокислотной последовательности антитела или фрагмента (например, scFv),
 5 результате которой получают функционально эквивалентные молекулы. Например, VH или VL CD22-связывающего домена, например scFv, содержащегося в CAR, можно модифицировать таким образом, чтобы сохранилось по меньшей мере примерно 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% идентичности с исходной
 10 каркасной областью VH или VL CD22-связывающего домена, например scFv. В настоящем изобретении рассматриваются модификации всей конструкции CAR, например, модификации в одной или нескольких аминокислотных последовательностях различных доменов конструкции CAR с целью получения функционально эквивалентных молекул. Конструкцию CAR можно модифицировать таким образом, чтобы сохранилось,
 15 по меньшей мере, примерно 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% идентичности с исходной конструкцией CAR.

В одном из вариантов осуществления молекула CAR содержит шесть CDR (например, каждую из HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2 и LC CDR3) любого из
 20 CAR22-1, CAR22-2, CAR22-3, CAR22-4, CAR22-5, CAR22-6, CAR22-7, CAR22-8, CAR22-9, CAR22-10, CAR22-11, CAR22-12, CAR22-13, CAR22-14, CAR22-15 или CAR22-16, CAR22-17, CAR22-18, CAR22-19, CAR22-20, CAR22-21, CAR22-22, CAR22-23, CAR22-24, CAR22-25, CAR22-26, CAR22-27, CAR22-28, CAR22-29, CAR22-30, CAR22-31, CAR22-32, CAR22-33, CAR22-34, CAR22-35, CAR22-36, CAR22-37 или CAR22-38 (например, как описано в
 25 **таблицах 7А, 7В, 7С, 8А и/или 8В**), или последовательность, по существу идентичную им. В одном из вариантов осуществления CD22-связывающий домен содержит три CDR (например, каждую из HC CDR1, HC CDR2 и HC CDR3, или каждую из LC CDR1, LC CDR2 и LC CDR3) любого из CAR22-1, CAR22-2, CAR22-3, CAR22-4, CAR22-5, CAR22-6, CAR22-7, CAR22-8, CAR22-9, CAR22-10, CAR22-11, CAR22-12, CAR22-13, CAR22-14,
 30 CAR22-15, или CAR22-16, CAR22-17, CAR22-18, CAR22-19, CAR22-20, CAR22-21, CAR22-22, CAR22-23, CAR22-24, CAR22-25, CAR22-26, CAR22-27, CAR22-28, CAR22-29, CAR22-30, CAR22-31, CAR22-32, CAR22-33, CAR22-34, CAR22-35, CAR22-36, CAR22-37 или CAR22-38 (например, как описано в **таблицах 7А, 7В, 7С, 8А и/или 8В**), или последовательность, по существу идентичную им.

Другие варианты осуществления включают нуклеотидную последовательность, которая кодирует полипептид, описанный в этом разделе. Например, другие варианты осуществления включают нуклеотидную последовательность, которая кодирует любой полипептид из **таблиц 6А-10В**. Например, нуклеотидная последовательность может содержать конструкцию CAR или scFv из **таблицы 6А или 6В**. Нуклеотид может
 40 кодировать VH из **таблицы 9А или 9В**, VL из **таблицы 10А или 10В**, или и то, и другое. Нуклеотид может кодировать одну или более (например, две или три) из: VH CDR1, VH CDR2 или VH CDR3 из **таблицы 7А, 7В или 7С**, и/или нуклеотид может кодировать одну или более (например, две или три) из: VL CDR1, VL CDR2 или VL CDR3 из **таблицы 8А или 8В**. Нуклеотидная последовательность также может включать одну или более
 45 из, например все, домены с последовательностью SEQ ID NO: 13, 14, 15, 16, 17 и 51.

CD22 CAR также может содержать один или более трансмембранных доменов, например раскрытый в настоящем описании трансмембранный домен, внутриклеточный сигнальный домен, например раскрытый в настоящем описании внутриклеточный

сигнальный домен, костимулирующий домен, например раскрытый в настоящем описании костимулирующий домен, лидерную последовательность, например раскрытую в настоящем описании лидерную последовательность, или шарнир, например раскрытый в настоящем описании шарнир.

5 В одном из вариантов осуществления ингибитор CD22 представляет собой раскрытый в настоящем описании ингибитор CD22. Ингибитор CD22 может представлять собой, например, анти-CD22 антитело (например, анти-CD22 моно- или биспецифическое антитело), малую молекулу или CD22 CART. В некоторых вариантах осуществления анти-CD22 антитело конъюгировано или иным образом связано с терапевтическим
10 агентом. Примеры терапевтических агентов включают, например, разрушающие микротрубочки агенты (например, монометилауристатин Е) и токсины (например, дифтерийный токсин или экотоксин-А *Pseudomonas*, рицин). В одном из вариантов осуществления ингибитор CD22 вводят в комбинации с ингибитором CD19, например клеткой, экспрессирующей CD19 CAR, например раскрытой в настоящем описании
15 клеткой, экспрессирующей CAR, например клеткой, экспрессирующей CAR, содержащий связывающий домен антитела, которое является мышиным, человеческим или гуманизированным.

В одном из вариантов осуществления анти-CD22 антитело выбирают из анти-CD19/CD22-биспецифического лиганд-направленного токсина (например, с двумя scFv-
20 лигандами, распознающими человеческие CD19 и CD22, связанные с первыми 389 аминокислотами дифтерийного токсина (DT), DT 390, например, DT2219ARL); конъюгата анти-CD22-моноклональное антитело-MMAE (например, DCDT2980S); scFv анти-CD22-антитела RFB4, слитого с фрагментом экзотоксина-А *Pseudomonas* (например, BL22); анти-CD19/анти-CD22 фрагмента, конъюгированного с дегликозилированной А-цепью
25 рицина (например, Комботокс); гуманизированного моноклонального анти-CD22 антитела (например, эпратузмаба); или Fv-части анти-CD22 антитела, ковалентно слитого с 38 кДа фрагментом экзотоксина-А *Pseudomonas* (например, моксетумомаб пасудотокс).

В из одном варианте осуществления анти-CD22-антитело представляет собой анти-
30 CD19/CD22-биспецифический лиганд-направленный токсин (например, DT2219ARL), и анти-CD19/CD22-биспецифический лиганд-направленный токсин вводят в дозе примерно 1 мкг/кг, 2 мкг/кг, 3 мкг/кг, 4 мкг/кг, 5 мкг/кг, 6 мкг/кг, 7 мкг/кг, 8 мкг/кг, 9 мкг/кг, 10 мкг/кг, 11 мкг/кг, 12 мкг/кг, 13 мкг/кг, 14 мкг/кг, 15 мкг/кг, 20 мкг/кг, 25 мкг/кг, 30 мкг/кг, 40 мкг/кг, 60 мкг/кг, 80 мкг/кг, 100 мкг/кг, 120 мкг/кг, 140 мкг/кг, 160 мкг/
35 кг, 180 мкг/кг, 200 мкг/кг, 220 мкг/кг, 250 мкг/кг, 300 мкг/кг, 350 мкг/кг, 400 мкг/кг, 450 мкг/кг, 500 мкг/кг, 600 мкг/кг, 700 мкг/кг, 800 мкг/кг, 900 мкг/кг, 1 мг/кг (например, 30 мкг/кг, 40 мкг/кг, 60 мкг/кг или 80 мкг/кг) в течение определенного периода времени, например, каждые 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более дней. В некоторых вариантах осуществления анти-CD19/CD22-биспецифический лиганд-направленный токсин вводят
40 в виде внутривенной инфузии.

В одном из вариантов осуществления анти-CD22 антитело представляет собой BL22, которое вводят в дозе примерно 1 мкг/кг, 2 мкг/кг, 3 мкг/кг, 4 мкг/кг, 5 мкг/кг, 6 мкг/кг, 7 мкг/кг, 8 мкг/кг, 9 мкг/кг, 10 мкг/кг, 11 мкг/кг, 12 мкг/кг, 13 мкг/кг, 14 мкг/кг, 15 мкг/кг, 20 мкг/кг, 25 мкг/кг, 30 мкг/кг, 40 мкг/кг, 60 мкг/кг, 80 мкг/кг, 100 мкг/кг, 120
45 мкг/кг, 140 мкг/кг, 160 мкг/кг, 180 мкг/кг, 200 мкг/кг, 220 мкг/кг, 250 мкг/кг, 300 мкг/кг, 350 мкг/кг, 400 мкг/кг, 450 мкг/кг, 500 мкг/кг, 600 мкг/кг, 700 мкг/кг, 800 мкг/кг, 900 мкг/кг, 1 мг/кг (например, 3 мкг/кг, 30 мкг/кг, 40 мкг/кг или 50 мкг/кг) в течение определенного периода времени, например, каждые 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или

более дней. В некоторых вариантах осуществления BL22 вводят ежедневно, через день, каждый третий день или каждый четвертый день в течение определенного периода времени, например, в течение 4-х дневного цикла, 6-ти дневного цикла, 8-ми дневного цикла, 10-ти дневного цикла, 12-ти дневного цикла или 14-ти дневного цикла. В одном из вариантов осуществления количество циклов введений BL22 составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более. В некоторых вариантах осуществления BL22 вводят в виде внутривенной инфузии.

В одном из вариантов осуществления анти-CD22-антитело представляет собой анти-CD19/анти-CD22, конъюгированное с дегликозилированной А-цепью рицина (например, Комботокс), где анти-CD19/анти-CD22, конъюгированное с дегликозилированной цепью рицина А, вводят в дозе примерно 500 мкг/м^2 , 600 мкг/м^2 , 700 мкг/м^2 , 800 мкг/м^2 , 900 мкг/м^2 , 1 мкг/м^2 , 2 мкг/м^2 , 3 мкг/м^2 , 4 мкг/м^2 , 5 мкг/м^2 , 6 мкг/м^2 или 7 мкг/м^2 в течение определенного периода времени, например, каждые 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 или более дней. В некоторых вариантах осуществления анти-CD19/анти-CD22, конъюгированное с дегликозилированной цепью рицина А, вводят ежедневно, через день, каждый третий день или каждый четвертый день в течение определенного периода времени, например, в течение 4-х дневного цикла, 6-ти дневного цикла, 8-ми дневного цикла, 10-ти дневного цикла, 12-ти дневного цикла или 14-ти дневного цикла (например, каждый день в течение 6 дней). В одном из вариантов осуществления количество циклов введений анти-CD19/анти-CD22, конъюгированного с дегликозилированной цепью рицина А, составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более. В некоторых вариантах осуществления анти-CD19/анти-CD22, конъюгированное с дегликозилированной цепью рицина А, вводят в виде внутривенной инфузии.

В одном из вариантов осуществления антитело представляет собой гуманизированное моноклональное анти-CD22 антитело (например, эпратузумаб), и гуманизированное моноклональное анти-CD22 антитело вводят в дозе примерно $10 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $20 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $50 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $100 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $120 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $140 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $160 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $180 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $200 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $220 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $250 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $260 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $270 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $280 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $290 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $300 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $305 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $310 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $320 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $325 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $330 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $335 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $340 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $345 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $350 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $355 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $360 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $365 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $370 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $375 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $380 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $385 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $390 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $400 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $410 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $420 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $430 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $440 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $450 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $460 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $470 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $480 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $490 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $500 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $600 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $700 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $800 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $900 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, $1 \text{ г/м}^2/\text{неделя}$ или $2 \text{ г/м}^2/\text{неделя}$ (например, $360 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$ или $480 \text{ г/м}^2/\text{неделя}$) в течение определенного периода времени, например, каждые 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более недель. В некоторых вариантах осуществления первая доза меньше последующих доз (например, первая доза - $360 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$, а последующие дозы - $370 \text{ мг/м}^2/\text{неделя}$). В некоторых вариантах осуществления гуманизированное моноклональное анти-CD22 антитело вводят в виде внутривенной инфузии.

В одном из вариантов осуществления анти-CD22 антитело представляет собой

моксетумомаб пасудотокс, который вводят дозой примерно 1 мкг/кг, 2 мкг/кг, 3 мкг/кг, 4 мкг/кг, 5 мкг/кг, 6 мкг/кг, 7 мкг/кг, 8 мкг/кг, 9 мкг/кг, 10 мкг/кг, 11 мкг/кг, 12 мкг/кг, 13 мкг/кг, 14 мкг/кг, 15 мкг/кг, 20 мкг/кг, 25 мкг/кг, 30 мкг/кг, 40 мкг/кг, 60 мкг/кг, 80 мкг/кг, 100 мкг/кг, 120 мкг/кг, 140 мкг/кг, 160 мкг/кг, 180 мкг/кг, 200 мкг/кг, 220 мкг/кг, 250 мкг/кг, 300 мкг/кг, 350 мкг/кг, 400 мкг/кг, 450 мкг/кг, 500 мкг/кг (например, 5 мкг/кг, 10 мкг/кг, 20 мкг/кг, 30 мкг/кг, 40 мкг/кг или 50 мкг/кг), например, каждые 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более дней. В некоторых вариантах осуществления моксетумомаб пасудотокс вводят ежедневно, через день, каждый третий день или каждый четвертый день в течение определенного периода времени, например, в течение 4-х дневного цикла, 6-ти дневного цикла, 8-ми дневного цикла, 10-ти дневного цикла, 12-ти дневного цикла или 14-ти дневного цикла (например, через день в течение 6 дней). В одном из вариантов осуществления количество циклов введений моксетумомаб пасудотокса составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более. В некоторых вариантах осуществления моксетумомаб пасудотокс вводят в виде внутривенной инфузии.

В одном из вариантов осуществления молекула анти-CD22 антитела содержит шесть CDR (например, каждую из HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2 и LC CDR3) любого из CAR22-1, CAR22-2, CAR22-3, CAR22-4, CAR22-5, CAR22-6, CAR22-7, CAR22-8, CAR22-9, CAR22-10, CAR22-11, CAR22-12, CAR22-13, CAR22-14, CAR22-15 или CAR22-16, CAR22-17, CAR22-18, CAR22-19, CAR22-20, CAR22-21, CAR22-22, CAR22-23, CAR22-24, CAR22-25, CAR22-26, CAR22-27, CAR22-28, CAR22-29, CAR22-30, CAR22-31, CAR22-32, CAR22-33, CAR22-34, CAR22-35, CAR22-36, CAR22-37 или CAR22-38 (например, как описано в **таблицах 7А, 7В, 7С, 8А и/или 8В**) или последовательность, по существу идентичную им. В одном из вариантов осуществления молекула анти-CD22 антитела содержит три CDR (например, каждую из HC CDR1, HC CDR2 и HC CDR3 или каждую из LC CDR1, LC CDR2 и LC CDR3) любого из CAR22-1, CAR22-2, CAR22-3, CAR22-4, CAR22-5, CAR22-6, CAR22-7, CAR22-8, CAR22-9, CAR22-10, CAR22-11, CAR22-12, CAR22-13, CAR22-14, CAR22-15 или CAR22-16, CAR22-17, CAR22-18, CAR22-19, CAR22-20, CAR22-21, CAR22-22, CAR22-23, CAR22-24, CAR22-25, CAR22-26, CAR22-27, CAR22-28, CAR22-29, CAR22-30, CAR22-31, CAR22-32, CAR22-33, CAR22-34, CAR22-35, CAR22-36, CAR22-37 или CAR22-38 (например, как описано в **таблицах 7А, 7В, 7С, 8А и/или 8В**), или последовательность, по существу идентичную им. В одном из вариантов осуществления молекула анти-CD22 антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи, вариабельную область легкой цепи или обе, вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, или scFv, как описано в **таблице 6А или 6В**, или последовательность по существу идентичную им. В вариантах осуществления молекула анти-CD22 антитела представляет собой изолированную молекулу антитела.

Ингибиторы ROR1

Используемый в настоящем описании термин "ROR1" относится к антигенной детерминанте, которая, как известно, детектируется на В-клетках. Последовательности человеческих и мышиных аминокислот и нуклеиновых кислот можно найти в публичной базе данных, такой как GenBank, UniProt и Swiss-Prot. Например, аминокислотные последовательности изоформ 1 и 2 предшественников человеческого ROR1 могут быть найдены под номерами доступа NP_005003.2 и NP_001077061.1, соответственно, а последовательности мРНК, кодирующие их, можно найти под номерами доступа NM_005012.3 и NM_001083592.1, соответственно. Используемый в настоящем описании термин "ROR1" включает белки, содержащие мутации, например точечные мутации, фрагменты, вставки, делеции и варианты сплайсинга полноразмерного ROR1 дикого типа. В одном из аспектов антигенсвязывающая часть CAR распознает и связывает

антиген внутри внеклеточного домена белка ROR1. В одном из аспектов белок ROR1 экспрессируется на раковой клетке.

В настоящем описании также приведены ингибиторы ROR1 и комбинированная терапия. Ингибиторы ROR1 включают, без ограничения, клетки, экспрессирующие анти-ROR1 CAR, например CART, и анти-ROR антитела (например, моно- или биспецифическое анти-ROR1 антитело) и их фрагменты. В некоторых вариантах осуществления анти-ROR1 ингибиторы могут быть использованы для лечения В-клеточных злокачественных новообразований (например, лейкозий, таких как CLL, и В-клеточных лимфом, таких как лимфома мантийных клеток, ALL, мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома, В-клеточная лимфома маргинальной зоны, лимфома Беркетта) или раковых заболеваний эпителиальной ткани (например, рак молочной железы, почечно-клеточная карцинома, рак легких, колоректальный рак, рак яичников и меланома). В одном из вариантов осуществления ингибитор CD20 вводят в комбинации с ингибитором CD19, например клеткой, экспрессирующей CD19 CAR, например раскрытой в настоящем описании клеткой, экспрессирующей CAR, например клеткой, экспрессирующей CAR, содержащий связывающий домен антитела, которое является мышинным, человеческим или гуманизированным.

Иллюстративный анти-ROR1 ингибитор описан в документе Hudecek, et al. Clin. Cancer Res. 19.12(2013):3153-64, включенном в настоящее описание в виде ссылки. Например, анти-ROR1 ингибитор включает анти-ROR1 CART, описанные в Hudecek et al. (например, созданный, как описано в Hudecek et al., на стр. 3155, первый полный абзац, включенный в настоящее описание в виде ссылки). В других примерах анти-ROR1 ингибитор включает антитело или его фрагмент, содержащий последовательности VH и/или VL моноклональных анти-ROR1 антител 2A2 и R12, описанных в Hudecek et al. на стр. 3154-55; Baskar et al. MAbs 4 (2012): 349-61; и Yang et al. PLoS ONE 6 (2011): e21018, включенных в настоящее описание в виде ссылки.

В других вариантах осуществления ингибитор ROR1 включает антитело или его фрагмент (например, одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv)), который нацелен на ROR1, включая описанные в US 2013/0101607, например SEQ ID NO: 1 или 2 в US 2013/0101607, включенные в настоящее описание в виде ссылки. В некоторых вариантах осуществления фрагменты анти-ROR1 антитела (например, scFv) конъюгированы или слиты с биологически активной молекулой, например, с образованием химерного антигенного рецептора (CAR), который направляет иммунные клетки, например Т-клетки в ответ на клетку, экспрессирующую ROR1.

В некоторых вариантах осуществления иллюстративный ингибитор ROR1 включает моноклональное анти-ROR1 антитело, называемое UC-961 (цирмтузумаб). См., например, клинические испытания под номером № NCT02222688. Цирмтузумаб можно использовать для лечения онкологических заболеваний, таких как хроническая лимфоцитарная лейкемия (CLL), рак яичников и меланома. См., например, Hojjat-Farsangi et al. PLoS One. 8(4): e61167; и NCT02222688.

В некоторых вариантах осуществления цирмтузумаб вводят внутривенно, например, в виде внутривенной инфузии. Например, каждая инфузия обеспечивает примерно 700-7000 мкг (например, 700-750, 750-800, 800-850, 850-900, 900-950, 950-1000, 1000-1500, 1500-2000, 2000-2500, 2500-3000, 3000-3500, 3500-4000, 4000-4500, 4500-5000, 5000-5500, 5500-6000, 6000-6500 или 6500-7000 мкг) цирмтузумаба. В других вариантах осуществления цирмтузумаб вводят в дозе 10-100 мкг/кг массы тела, например 10-15, 15-20, 20-25, 25-30, 30-35, 35-40, 40-45, 45-50, 50-55, 55-60, 60-65, 65-70, 70-75, 75-80, 80-85, 85-90, 90-95 или 95-100 мкг/кг массы тела. В одном из вариантов осуществления

цирмтузумаб вводят в начальной дозе 15 мкг/кг массы тела.

В некоторых вариантах осуществления цирмтузумаб вводят с интервалом дозирования, равным по меньшей мере 7 дням, например, 7, 14, 21, 28, 35 дням или более. Например, цирмтузумаб вводят с интервалом дозирования, равным по меньшей мере 1 неделе, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 26, 28, 20, 22, 24, 26, 28, 30 неделям и более.

В некоторых вариантах осуществления, цирмтузумаб вводят с раскрытыми в настоящем описании интервалом дозирования и дозой в течение периода времени, например, по меньшей мере, 1 недели, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 40, 50, 60 недель или более или 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 месяцев или более, или 1, 2, 3, 4, 5 лет и более. Например, цирмтузумаб вводят в раскрытых в настоящем описании дозе и интервалом дозирования в общей сложности, по меньшей мере в количестве 2 дозы за цикл лечения (например, по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20 или более доз за цикл лечения).

В некоторых вариантах осуществления анти-ROR1 антитело конъюгировано или иным образом связано с терапевтическим агентом.

Например, в некоторых вариантах осуществления ингибитор ROR1 включает клетку, экспрессирующую анти-ROR1 CAR, например CART, например, клетку, экспрессирующую конструкцию анти-ROR1 CAR или кодируемую ROR1-связывающим CAR, содержащим scFv, CDR или VH и VL цепи. Например, клетку, экспрессирующую анти-ROR1 CAR, например CART, получают путем создания ROR1 CAR (который содержит ROR1-связывающий домен) в клетке (например, Т-клетке или NK-клетке), например, для введения в комбинации с раскрытой в настоящем описании клеткой, экспрессирующей CAR. В настоящем описании также приведены способы использования раскрытых в настоящем описании клеток, экспрессирующих CAR, для адаптивной терапии.

В одном из аспектов настоящего раскрытия представлена популяция клеток, экспрессирующих CAR, например CART клеток, содержащая смесь клеток, экспрессирующих CD19 CAR и ROR1 CAR. Например, в одном из вариантов осуществления популяция CART клеток может включать первую клетку, экспрессирующую CD19 CAR, и вторую клетку, экспрессирующую ROR1 CAR.

Ингибиторы CD123

CD123 также называют альфа-цепью рецептора интерлейкина-3 (IL-3R). Рецептор IL-3 (IL-3R) представляет собой гетеродимер, состоящий из альфа- и бета-цепей. IL-3R является мембранным рецептором. α -Цепь IL-3R представляет собой гликопротеин, состоящий из 360 аминокислотных остатков. Аномалии CD123 часто наблюдаются при некоторых лейкозных расстройствах. Сверхэкспрессия CD123 наблюдается во многих гематологических злокачественных новообразованиях, например, при остром миелоцитарном и В-клеточном лимфоидном лейкозах, новообразованиях из бластных плазмцитоподобных дендритных клеток (BPDCN) и волосатоклеточном лейкозе.

Используемый в настоящем описании термин "CD123" относится к антигенной детерминанте, которая, как известно, обнаруживается на некоторых злокачественных гематологических раковых клетках, например лейкоэмических клетках.

Последовательности человеческих и мышиных аминокислот и нуклеиновых кислот можно найти в публичной базе данных, такой как GenBank, UniProt и Swiss-Prot.

Например, аминокислотные последовательности человеческого CD123 можно найти под номерами доступа NP_002174.1 (предшественник изоформы 1); NP_001254642.1 (предшественник изоформы 2), а последовательности мРНК, кодирующие их, можно

найти под номерами доступа NM_002183.3 (вариант 1); NM_001267713.1 (вариант 2). Используемый в настоящем описании термин "CD123" включает белки, содержащие мутации, например точечные мутации, фрагменты, вставки, делеции и варианты сплайсинга полноразмерного CD123 дикого типа. В одном из аспектов

5 антигенсвязывающая часть CAR распознает и связывает антиген внутри внеклеточного домена белка CD123. В одном из аспектов белок CD123 экспрессируется на раковой клетке.

В настоящем описании приведены ингибиторы CD123 и комбинированная терапия. Ингибиторы CD123 включают, без ограничения, клетки, экспрессирующие анти-CD123

10 CAR, например CART, и анти-CD123 антитела (например, моно- или биспецифическое анти-CD123 антитело) и их фрагменты. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы анти-CD123 могут быть использованы для лечения описанных здесь В-клеточных злокачественных новообразований. В одном из вариантов осуществления ингибитор CD123 вводят в комбинации с ингибитором CD19, например клеткой,

15 экспрессирующей CD19 CAR, например раскрытой в настоящем описании клеткой, экспрессирующей CAR, например клеткой, экспрессирующей CAR, содержащий связывающий домен антитела, которое является мышиным, человеческим или гуманизированным.

В одном из вариантов осуществления ингибитор CD123 представляет собой

20 рекомбинантный белок, например, содержащий природный лиганд (или фрагмент) рецептора CD123. Например, рекомбинантный белок представляет собой SL-401 (также называемый DT388IL3, University of Texas Southwestern Medical Center), который представляет собой слитый белок, содержащий человеческий IL-3, слитый с укороченным дифтерийным токсином. См., например, Testa et al. Biomark Res. 2014; 2: 4; и клинические

25 испытания под номером № NCT00397579.

В одном из вариантов осуществления ингибитор CD123 представляет собой анти-CD123 антитело или его фрагмент. В одном из вариантов осуществления ингибитор CD123 представляет собой анти-CD123 антитело или его фрагмент. Например, анти-CD123 антитело или его фрагмент содержит CSL360 (CSL Limited). CSL360 представляет

30 собой рекомбинантное химерное моноклональное антитело, которое связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления CSL360 вводят внутривенно, например, в виде внутривенной инфузии. Например, CSL360 вводят в дозе 0,1-10 мг/кг, например 0,1-0,5 мг/кг, 0,5-1 мг/кг, 0,5-1 мг/кг, 1-5 мг/кг или 5-10 мг/кг. См., например, клинические испытания под номером № NCT01632852; и Testa et al.

В другом варианте осуществления антитело CD123 или его фрагмент содержит CSL362 (CSL Limited). CSL362 представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое нацелено на CD123 и оптимизировано для усиления

35 антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (ADCC). В некоторых вариантах осуществления CSL362 вводят внутривенно, например, в виде внутривенной инфузии. В некоторых примерах CSL362 вводят в дозе 0,1-12 мг/кг, например 0,1-0,2

40 мг/кг, 0,2-0,5 мг/кг, 0,5-1 мг/кг, 1-6 мг/кг или 6-12 мг/кг. См., например, клинические испытания по номером № NCT01632852.

В одном из вариантов осуществления CD123 антитело или его фрагмент содержит биспецифическое антитело, например MGD006. MGD006 представляет собой

45 биспецифическое антитело, которое нацелено на CD123 и CD3. См., например, клинические испытания по номером № NCT02152956.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD123 конъюгирован или иным образом связан с терапевтическим агентом.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD123 включает клетку, экспрессирующую анти-CD123 CAR, например CART, например, клетку, экспрессирующую конструкцию анти-CD123 CAR или кодируемую CD123-связывающим CAR, содержащим scFv, CDR или VH и VL цепи. Например, клетку, экспрессирующую анти-CD123 CAR, например CART, получают путем создания CD123 CAR (который содержит CD123-связывающий домен) в клетке (например, Т-клетке или NK-клетке), например, для введения в комбинации с раскрытой в настоящем описании клеткой, экспрессирующей CAR. В одном из вариантов осуществления анти-CD123 CAR конструкция содержит последовательность scFv, например последовательность scFv, представленную в документе US 2014/0322212 A1, включенном в настоящее описание в виде ссылки. В одном из вариантов осуществления анти-CD123 связывающий домен представляет собой scFv, описанный в US 2014/0322212 A1. В одном из вариантов осуществления анти-CD123 связывающий домен является частью конструкции CAR, представленной в US 2014/0322212 A1. В настоящем описании также приведены способы использования раскрытых в настоящем описании клеток, экспрессирующих CAR, для адаптивной терапии.

В одном из вариантов осуществления в настоящем раскрытии представлена популяция клеток, экспрессирующих CAR, например CART клеток, содержащая смесь клеток, экспрессирующих CD19 CAR и CD123 CAR. Например, в одном из вариантов осуществления популяция CART клеток может включать первую клетку, экспрессирующую CD19 CAR, и вторую клетку, экспрессирующую CD123 CAR.

Ингибиторы CD10

Кластер дифференцировки 10 (CD10) также называется неприлизином, мембранной металлоэндопептидазой (ММЕ), нейтральной эндопептидазой (NEP) и общим антигеном острого лимфобластного лейкоза (CALLA). CD10 представляет собой фермент, кодируемый геном мембранной металлоэндопептидазы (ММЕ). CD10 экспрессируется на лейкозных клетках пре-В фенотипа и является общим антигеном острого лимфоцитарного лейкоза.

Используемый в настоящем описании термин "CD10" относится к антигенной детерминанте, которая, как известно, детектируется на лейкоэмических клетках. Последовательности человеческих и мышиных аминокислот и нуклеиновых кислот можно найти в публичной базе данных, такой как GenBank, UniProt и Swiss-Prot. Например, аминокислотные последовательности человеческого CD10 можно найти под номерами доступа NP_009218.2; NP_000893.2; NP_009219.2; NP_009220.2, а последовательности мРНК, кодирующие их, можно найти под номерами доступа NM_007287.2 (вариант 1bis); NM_000902.3 (вариант 1); NM_007288.2 (вариант 2a); NM_007289.2 (вариант 2b). Используемый в настоящем описании термин "CD10" включает белки, содержащие мутации, например точечные мутации, фрагменты, вставки, делеции и варианты сплайсинга полноразмерного CD10 дикого типа. В одном из аспектов антигенсвязывающая часть CAR распознает и связывает антиген внутри внеклеточного домена белка CD10. В одном из аспектов белок CD10 экспрессируется на раковой клетке.

В настоящем описании приведены ингибиторы CD10 и комбинированная терапия. Ингибиторы CD10 включают, без ограничения, клетки, экспрессирующие анти-CD10 CAR, например CART, и анти-CD10 антитела (например, моно- или биспецифическое анти-CD10 антитело) и их фрагменты. В некоторых вариантах осуществления анти-CD10 ингибиторы могут быть использованы для лечения описанных здесь В-клеточных злокачественных новообразований. В одном из вариантов осуществления ингибитор

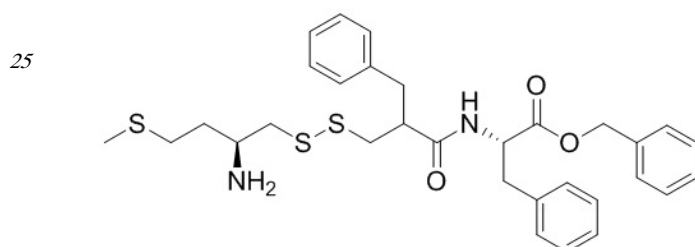
CD10 вводят в комбинации с ингибитором CD19, например клеткой, экспрессирующей CD19 CAR, например раскрытой в настоящем описании клеткой, экспрессирующей CAR, например клеткой, экспрессирующей CAR, содержащей связывающий домен антитела, которое является мышиным, человеческим или гуманизированным.

5 В одном из вариантов осуществления ингибитор CD10 содержит сакубитрил (AHU-377, Novartis) (4-{[(2S,4R)-1-(4-бифенилил)-5-этокси-4-метил-5-оксо-2-пентанил]амино}-4-оксобутановая кислота) или его фармацевтически приемлемую соль или производное. Структура сакубитрила приведена ниже.

В другом варианте осуществления ингибитор CD10 включает валсартан/сакубитрил
10 (LCZ696, Novartis) или его фармацевтически приемлемую соль или ее производное. Валсартан/сакубитрил представляет собой комбинированное лекарственное средство, содержащее смесь валсартана и сакубитрил в отношении 1:1. Структура валсартана ((S)-3-метил-2-(N-{[2'-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил]метил}пентанамидо)бутановая кислота) показана ниже.

15 В одном из вариантов осуществления ингибитор CD10 содержит омапатрилат (Bristol-Myers Squibb) ((4S,7S,10aS)-5-оксо-4-{[(2S)-3-фенил-2-сульфанилпропаноил]амино}-2,3,4,7,8,9,10,10а-октагидропиридо[6,1-b][1,3]тиазепин-7-карбоновая кислота) или его фармацевтически приемлемая соль или производное. Структура омапатрилата приведена ниже.

20 В одном из вариантов осуществления ингибитор CD10 содержит RB-101 (бензил N-(3-{[(2S)-2-амино-4-(метилтио)бутил]дитио}-2-бензилпропаноил)-L-фенилаланинат) или его фармацевтически приемлемую соль или производное. Структура RB-101 приведена ниже.



В одном из вариантов осуществления ингибитор CD10 содержит UK-414,495 (Pfizer) ((R)-2-({1-[(5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбамоил]циклопентил}метил)валериановая кислота) или его фармацевтически приемлемую соль или производное. Структура UK-414,495 приведена ниже.

35 В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD10 конъюгирован или иным образом связан с терапевтическим агентом.

Например, в некоторых вариантах осуществления ингибитор CD10 включает клетку, экспрессирующую анти-CD10 CAR, например CART, например, клетку, экспрессирующую конструкцию анти-CD10 CAR или кодируемую CD10-связывающим
40 CAR, содержащим scFv, CDR или VH и VL цепи. Например, клетку, экспрессирующую анти-CD10 CAR, например CART, получают путем создания CD10-CAR (который содержит CD10-связывающий домен) в клетке (например, Т-клетке или НК-клетке), например, для введения в комбинации с раскрытой в настоящем описании клеткой, экспрессирующей CAR. В настоящем описании также приведены способы использования раскрытых в настоящем описании клеток, экспрессирующих CAR, для адаптивной
45 терапии.

В одном из вариантов осуществления в настоящем раскрытии представлена популяция клеток, экспрессирующих CAR, например CART клеток, содержащая смесь клеток, экспрессирующих CD19 CAR и CD10 CAR. Например, в одном из вариантов

осуществления популяция CART клеток может включать первую клетку, экспрессирующую CD19 CAR, и вторую клетку, экспрессирующую CD10 CAR.

Ингибиторы CD34

Кластер дифференцировки 34 (CD34) также называют гемопоэтическим клеточным антигеном CD34, и он является гликопротеином клеточной поверхности, который функционирует как фактор адгезии клеток. CD34 иногда экспрессируется на клетках некоторых видов рака/опухолях, например, на клетках альвеолярной саркомы мягких тканей, пре-B-ALL, AML, AML-M7, взрывающейся дерматофибросаркомы, опухолей желудочно-кишечного тракта, гигантоклеточной фибробластомы, гранулоцитарной саркомы, саркомы Капоши, липосаркомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, злокачественных опухолей оболочек периферических нервных клеток, менингеальной гемангиоперицитомы, менингиомы, нейрофибромы, шванномы и папиллярной карциномы щитовидной железы.

Используемый в настоящем описании термин "CD34" относится к антигенной детерминанте, которая, как известно, детектируется на гемопоэтических стволовых клетках и клетках некоторых видов рака. Последовательности человеческих и мышинных аминокислот и нуклеиновых кислот можно найти в публичной базе данных, такой как GenBank, UniProt и Swiss-Prot. Например, аминокислотные последовательности человеческого CD34 можно найти под номерами доступа NP4001020280.1 (изоформа предшественника); NP_001764.1 (изоформа b предшественника), а мРНК-последовательности, кодирующие их, можно найти под номерами доступа NM_001025109.1 (вариант 1); NM_001773.2 (вариант 2). Используемый в настоящем описании термин "CD34" включает белки, содержащие мутации, например точечные мутации, фрагменты, вставки, делеции и варианты сплайсинга полноразмерного CD34 дикого типа. В одном из аспектов антигенсвязывающая часть CAR распознает и связывает антиген внутри внеклеточного домена белка CD34. В одном из аспектов белок CD34 экспрессируется на раковой клетке.

В настоящем описании приведены ингибиторы CD34 и комбинированная терапия. Ингибиторы CD34 включают, без ограничения, клетки, экспрессирующие анти-CD34 CAR, например CART, и анти-CD34 антитела (например, моно- или биспецифическое анти-CD34 антитело) и их фрагменты. В некоторых вариантах осуществления анти-CD34 ингибиторы могут быть использованы для лечения описанных здесь В-клеточных злокачественных новообразований. В одном из вариантов осуществления ингибитор CD34 вводят в комбинации с ингибитором CD19, например клеткой, экспрессирующей CD19 CAR, например раскрытой в настоящем описании клеткой, экспрессирующей CAR, например клеткой, экспрессирующей CAR, содержащий связывающий домен антитела, которое является мышинным, человеческим или гуманизированным.

В одном из вариантов осуществления ингибитор CD34 содержит антитело или его фрагмент, например моноклональное антитело My-10 или иммунолипосому, содержащую моноклональное антитело My-10, как описано в документе Mercadal et al. *Biochim. Biophys. Acta.* 1371.1(1998):17-23. В других вариантах осуществления ингибитор CD34 включает иммунолипосому, содержащую противораковое лекарственное средство, например доксорубин, который нацелен на клетки, экспрессирующие CD34, как описано в Carrion et al. *Life Sci.* 75,3 (2004): 313-28. В одном из вариантов осуществления ингибитор CD34 содержит моноклональное анти-CD34 антитело, как описано в Maleki et al. *Hum. Antibodies.* 22(2013):1-8. В другом варианте осуществления ингибитор CD34 содержит моноклональное антитело, которое нацелено на CD34, как описано в Maleki et al. *Cell J.* 16.3(2014):361-66.

В некоторых вариантах осуществления анти-CD34 антитело конъюгировано или иным образом связано с терапевтическим агентом.

Например, в некоторых вариантах осуществления ингибитор CD34 включает клетку, экспрессирующую анти-CD34 CAR, например CART, например, клетку, экспрессирующую конструкцию анти-CD34 CAR или кодируемую CD34-связывающим CAR, содержащим scFv, CDR или VH и VL цепи. Например, клетку, экспрессирующую анти-CD34 CAR, например CART, получают путем создания CD34 CAR (который содержит CD34-связывающий домен) в клетке (например, Т-клетке или НК-клетке), например, для введения в комбинации с раскрытой в настоящем описании клеткой, экспрессирующей CAR. В настоящем описании также приведены способы использования раскрытых в настоящем описании клеток, экспрессирующих CAR, для адаптивной терапии.

В одном из вариантов осуществления в настоящем раскрытии представлена популяция клеток, экспрессирующих CAR, например CART клеток, содержащая смесь клеток, экспрессирующих CD19 CAR и CD34 CAR. Например, в одном из вариантов осуществления популяция CART клеток может включать первую клетку, экспрессирующую CD19 CAR, и вторую клетку, экспрессирующую CD34 CAR.

Ингибиторы FLT-3

Fms-подобная тирозинкиназа 3 (FLT-3), также называемая антигеном 135 кластера дифференцировки (CD135), рецепторной тирозин-протеинкиназой FLT3 или киназой-2 фетальной печени (Flk2), представляет собой рецепторную тирозинкиназу. FLT-3 является цитокиновым рецептором для лиганда, лигандом Flt3 цитокина (FLT3L). FLT-3 экспрессируется на поверхности многих гемопоэтических клетках-предшественниках и имеет важное значение для развития лимфоцитов. Ген FLT3 обычно мутирует при лейкемии, например, остром миелоидном лейкозе (AML).

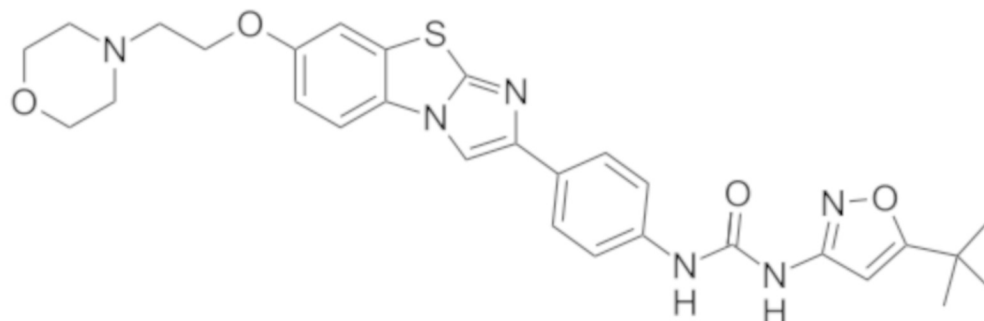
Используемый в настоящем описании термин "FLT-3" относится к антигенной детерминанте, которая, как известно, обнаруживается на гемопоэтических клетках-предшественниках и некоторых раковых клетках, например лейкоэмических клетках. Последовательности человеческих и мышиных аминокислот и нуклеиновых кислот можно найти в публичной базе данных, такой как GenBank, UniProt и Swiss-Prot. Например, аминокислотные последовательности человеческого FLT-3 можно найти под номером доступа NP_004110.2, а последовательности мРНК, кодирующие их, можно найти под номером доступа NM_004119.2. Используемый в настоящем описании термин "FLT-3" включает белки, содержащие мутации, например точечные мутации, фрагменты, вставки, делеции и варианты сплайсинга полноразмерного FLT-3 дикого типа. В одном из аспектов антигенсвязывающая часть CAR распознает и связывает антиген внутри внеклеточного домена белка FLT-3. В одном из аспектов белок FLT-3 экспрессируется на раковой клетке.

В настоящем описании приведены ингибиторы FLT-3 и комбинированная терапия. Ингибиторы FLT-3 включают, без ограничения, клетки, экспрессирующие анти-FLT-3 CAR, например CART, и анти-FLT-3 антитела (например, моно- или биспецифическое анти-FLT-3 антитело) и их фрагменты. В некоторых вариантах осуществления анти-FLT-3 ингибиторы могут быть использованы для лечения описанных в настоящем описании В-клеточных злокачественных новообразований. В одном из вариантов осуществления ингибитор FLT-3 вводят в комбинации с ингибитором CD19, например клеткой, экспрессирующей CD19 CAR, например раскрытой в настоящем описании клеткой, экспрессирующей CAR, например клеткой, экспрессирующей CAR, содержащий связывающий домен антитела, которое является мышиным, человеческим или

гуманизированным.

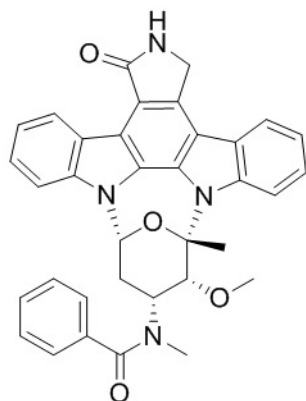
В некоторых вариантах осуществления ингибитор FLT-3 содержит квизартиниб (AC220, Ambit Biosciences) или его фармацевтически приемлемую соль или производное. Квизартиниб является малой молекулой, ингибитором рецепторной тирозинкиназы.

Структура квизартиниба (1-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)-3-(4-(7-(2-морфолиноэтокс)бензо[d]имидазо[2,1-b]тиазол-2-ил)фенил)мочевины) приведена ниже.



В некоторых вариантах осуществления ингибитор FLT-3 содержит мидостаурин (PKC412, Technische Universität Dresden) или его фармацевтически приемлемую соль или производное. Мидостаурин является ингибитором протеинкиназы, который является полусинтетическим производным стауроспорина, алкалоида бактерии *Streptomyces staurosporeus*.

Структура мидодостарина ((9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-гексагидро-10-метокси-9-метил-11-(метиламино)-9,13-эпоксид-1H,9H-дииндоло[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]пирроло[3,4-j][1,7]бензодиамзонин-1-она) приведена ниже.

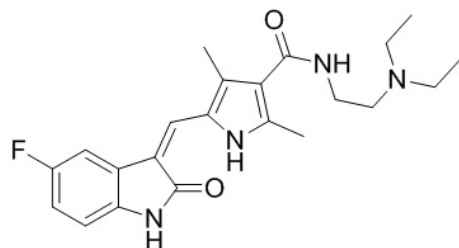


В некоторых вариантах осуществления мидостаурин вводят перорально, например, в дозе примерно 25-200 мг, например примерно 25-50 мг, 50-100 мг, 100-150 мг или 150-200 мг. Например, мидостаурин вводят, например, перорально, в дозе примерно 25-200 мг два раза в день, например, примерно 25-50 мг, 50-100 мг, 100-150 мг или 150-200 мг два раза в день. См., например, клинические испытания под номером № NCT01830361.

В одном из вариантов осуществления ингибитор FLT-3 содержит сорафениб (Bayer and Onyx Pharmaceuticals) или его фармацевтически приемлемую соль или производное. Сорафениб представляет собой малую молекулу, ингибитор многочисленных тирозиновых протеинкиназ (например, VEGFR и PDGFR), Raf-киназы (например, C-Raf и B-Raf) и некоторых внутриклеточных серин/треонинкиназ (например, C-Raf, B-Raf дикого типа и мутантный B-Raf). См. например, labeling.bayerhealthcare.com/html/products/pi/Nexavar_PI.pdf. Структура сорафениба (4-[4-[[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]карбамоиламино]фенокси]-N-метилпиридин-2-карбоксамида) приведена ниже.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор FLT-3 содержит сунитиниб (ранее известный как SU11248; Pfizer) или его фармацевтически приемлемую соль или

производное. Сунитиниб представляет собой перорально вводимое лекарственное вещество в виде малой молекулы, которое ингибирует многочисленные рецепторные тирозинкиназы, включая FLT3. Сунитиниб был одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) для лечения почечно-клеточной карциномы (RCC) и устойчивой к иматинибу гастроинтестинальной стромальной опухоли (GIST). Структура сунитиниба (N-(2-диэтиламиноэтил)-5-[(Z)-(5-фтор-2-оксо-1H-индол-3-илиден)метил]-2,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамида) приведена ниже.



В некоторых вариантах осуществления ингибитор FLT-3 содержит лестауртиниб (AC701, Ambit Biosciences) или его фармацевтически приемлемую соль или производное. Лестауртиниб является ингибитором тирозинкиназы, который по своей структуре является родственником староспорину. Структура лестауриниба ((9S,10S,12R)-2,3,9,10,11,12-гексагидро-10-гидрокси-10-(гидроксиметил)-9-метил-9,12-эпокси-1H-дииндоло[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]пирроло[3,4-i][1,6]бензодиазоцин-1-она) показана ниже.

В некоторых вариантах осуществления лестауриниб вводят перорально, например, в дозе примерно 40-100 мг два раза в день, например, примерно 40-60 мг, 50-70 мг, 60-80 мг, 70-90 мг или 80-100 мг два раза в день. См., например, клинические испытания по номером № NCT00079482; или NCT00030186.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор FLT-3 конъюгирован или иным образом связан с терапевтическим агентом.

Например, в некоторых вариантах осуществления ингибитор FLT-3 включает клетку, экспрессирующую анти-FLT-3 CAR, например CART, например, клетку, экспрессирующую конструкцию анти-FLT-3 CAR, или кодируемый FLT-3-связывающим CAR, содержащим scFv, CDR или VH и VL цепи. Например, клетку, экспрессирующую анти-FLT-3 CAR, например CART, получают путем создания FLT-3 CAR (который содержит FLT-3-связывающий домен) в клетке (например, Т-клетке или НК-клетке), например, для введения в комбинации с раскрытой в настоящем описании клеткой, экспрессирующей CAR. В настоящем описании также приведены способы использования раскрытых в настоящем описании клеток, экспрессирующих CAR, для адаптивной терапии.

В одном из вариантов осуществления в настоящем раскрытии представлена популяция клеток, экспрессирующих CAR, например CART клеток, содержащая смесь клеток, экспрессирующих CD19 CAR и FLT-3 CAR. Например, в одном из вариантов осуществления популяция CART клеток может включать первую клетку, экспрессирующую CD19 CAR, и вторую клетку, экспрессирующую FLT-3 CAR.

В одном из вариантов осуществления антигенсвязывающий домен CAR (например, CD19, ROR1, CD20, CD22, CD123, CD10, CD34 или FLT-3 связывающий домен) содержит часть scFv, например часть scFv человека. Перед scFv может находиться необязательная лидерная последовательность, такая как приведенная в SEQ ID NO: 13, а за scFv может следовать необязательная шарнирная последовательность, такая как приведенная в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 45, или SEQ ID NO: 47, или SEQ ID NO: 49, трансмембранный участок, такой как представленный в SEQ ID NO: 15, внутриклеточный сигнальный домен, который включает SEQ ID NO: 16 или SEQ ID NO: 51, и

последовательность CD3-дзета, которая включает SEQ ID NO: 17 или SEQ ID NO: ID NO: 43, например, при этом домены являются смежными и находятся внутри одной рамки считывания, образуя один слитый белок.

В некоторых вариантах осуществления настоящее раскрытие охватывает конструкцию рекомбинантной нуклеиновой кислоты, содержащую молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую CAR (например, CD19 CAR, ROR1 CAR, CD20 CAR, CD22 CAR, CD123 CAR, CD10 CAR, CD34 CAR или FLT-3 CAR), где молекула нуклеиновой кислоты содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую антигенсвязывающий домен, например раскрытый в настоящем описании, например, которая является смежной и находится в той же рамке считывания, что и последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая внутриклеточный сигнальный домен. Иллюстративный внутриклеточный сигнальный домен, который можно использовать в CAR, включает, без ограничения, один или более внутриклеточных сигнальных доменов, например CD3-дзета, CD28, 4-1BB и т.п. В некоторых случаях CAR может содержать любую комбинацию из CD3-дзета, CD28, 4-1BB и т.п.

В одном из вариантов осуществления антигенсвязывающий домен (например, CD19, ROR1, CD20, CD22, CD123, CD10, CD34 или FLT-3-связывающий домен) имеет особые функциональные особенности или свойства, присущие антителу или фрагментам антитела. Например, в одном из вариантов осуществления часть композиции CAR по изобретению, которая содержит антигенсвязывающий домен, специфически связывает человеческий В-клеточный антиген (например, CD19, ROR1, CD20, CD22, CD123, CD10, CD34 или FLT-3) или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления scFv является смежным и находится в той же рамке считывания, что и лидерная последовательность. В одном из аспектов лидерная последовательность представляет собой полипептидную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 13.

В одном из вариантов осуществления антигенсвязывающий домен представляет собой фрагмент, например, одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv). В одном из вариантов осуществления антигенсвязывающий домен представляет собой Fv, Fab, (Fab')₂ или бифункциональное (например, биспецифическое) гибридное антитело (например, Lanzavecchia et al., Eur. J. Immunol. 17, 105 (1987), 17, 105 (1987)). В одном из аспектов антитела и их фрагменты по изобретению связывают В-клеточный белок или его фрагмент со сродством, характерным для дикого типа, или усиленным сродством. В некоторых случаях человеческий scFv может быть получен из дисплейной библиотеки.

В одном из вариантов осуществления антигенсвязывающий домен, например scFv, содержит по меньшей мере одну мутацию, такую, что мутированный scFv обеспечивает улучшенную стабильность конструкции CAR. В другом варианте осуществления антигенсвязывающий домен, например scFv, содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 мутаций, возникающих, например, в процессе гуманизации, таких, что мутированный scFv обеспечивает улучшенную стабильность конструкции CAR.

В одном из вариантов осуществления популяция клеток, экспрессирующих CAR, включает, например, первую клетку, экспрессирующую CAR (например, CD19 CAR, ROR1 CAR, CD20 CAR, CD22 CAR, CD123 CAR, CD10 CAR, CD34 CAR или FLT-3 CAR), которая включает первичный внутриклеточный сигнальный домен, и вторую клетку, экспрессирующую CAR (например, CD19 CAR, ROR1 CAR, CD20 CAR, CD22 CAR, CD123 CAR, CD10 CAR, CD34 CAR или FLT-3 CAR), которая включает вторичный сигнальный домен

Ингибиторы CD79b

Используемый в настоящем описании термин "CD79b" относится к антигенной

детерминанте, которая, как известно, обнаруживается на некоторых злокачественных гематологических раковых клетках, например лейкоэмических клетках.

Последовательности человеческих и мышиных аминокислот и нуклеиновых кислот можно найти в публичной базе данных, такой как GenBank, UniProt и Swiss-Prot.

5 Например, аминокислотные последовательности человеческого CD79b можно найти под номерами доступа NP_000617.1 (предшественник изоформы 1); NP_067613.1 (предшественник изоформы 2) или NP_001035022.1 (предшественник изоформы 3), а последовательности мРНК, кодирующие их, можно найти под номерами доступа NM_000626.2 (вариант 1 транскрипта); NM_021602.2 (вариант 2 транскрипта) или
 10 NM_001039933.1 (вариант 3 транскрипта). Используемый в настоящем описании термин "CD79b" включает белки, содержащие мутации, например точечные мутации, фрагменты, вставки, делеции и варианты сплайсинга полноразмерного CD79b дикого типа. В одном из аспектов антигенсвязывающая часть CAR распознает и связывает антиген внутри
 15 внеклеточного домена белка CD79b. В одном из аспектов белок CD79b экспрессируется на раковой клетке. В вариантах осуществления белок CD79b представляет собой белок CD79b дикого типа; в других вариантах осуществления белок CD79b представляет собой мутантный белок CD79b.

CD79b также называется белком, ассоциированным с иммуноглобулином бета, который является компонентом мультимерного рецепторного комплекса В-лимфоцитов
 20 с антигенами. CD79b образует гетеродимер с другим вспомогательным белком, называемым CD79a (ассоциированным с иммуноглобулином альфа), и гетеродимерные комплексы с поверхностными иммуноглобулинами на В-клетках. CD79b важен для сборки и поверхностной экспрессии антигенного рецептора на В-лимфоцитах. CD79b и CD79a важны для развития пре-В-клеток и В-клеток. Мутация и aberrантная
 25 экспрессия CD79b встречается во многих клетках В-CLL и может коррелировать с потерей поверхностной экспрессии и/или нарушением в передаче сигналов от антигенного рецептора В-лимфоцитов при В-CLL. См., например, Thompson et al. Blood 90.4(1997):1387-94. В некоторых случаях избыточная экспрессия мутантной формы или сплайсированного варианта CD79b коррелировала с ослаблением антигенного рецептора
 30 В-лимфоцитов при В-CLL и других лимфоидных злокачественных новообразованиях. См., например, Cragg et al. Blood 100.9(2002):3068-76.

В настоящем описании приведены ингибиторы CD79b и комбинированная терапия. Ингибиторы CD79b включают, без ограничения, малые молекулы, рекомбинантные белки, клетки, экспрессирующие анти-CD79b CAR, например CART, и анти-CD79b
 35 антитела (например, моно- или биспецифическое анти-CD79b антитело) и их фрагменты. В некоторых вариантах осуществления анти-CD79b ингибиторы могут быть использованы для лечения описанных здесь В-клеточных злокачественных новообразований. В одном из вариантов осуществления ингибитор CD79b вводят в комбинации с ингибитором CD19, например клеткой, экспрессирующей CD19 CAR,
 40 например раскрытой в настоящем описании клеткой, экспрессирующей CAR, например клеткой, экспрессирующей CAR, содержащий связывающий домен антитела, которое является мышиным, человеческим или гуманизированным.

В одном из вариантов осуществления ингибитор CD79b представляет собой анти-CD79b антитело или его фрагмент. В одном из вариантов осуществления анти-CD79b
 45 антитело или его фрагмент содержит моноклональное антитело, моноспецифическое или биспецифическое антитело его фрагмент. Например, анти-CD79b антитело или его фрагмент содержит конъюгат анти-CD79b антитело-лекарственное вещество, такое как полатузумаб ведотин (Roche). В вариантах осуществления полатузумаб ведотин

используется для лечения рака, например NHL, например, фолликулярной лимфомы или DLBCL, например, рецидивной или рефрактерной фолликулярной лимфомы или DLBCL. См., например, NCT02257567. В вариантах осуществления анти-CD79b антитело или его фрагмент представляет собой биспецифическое антитело, содержащее

5 компоненты, которые связываются с CD32B и D79B, такие как MGD010 (MacroGenics). См., например, NCT02376036.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD79b конъюгирован или иным образом связан с терапевтическим агентом.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD79b включает клетку,

10 экспрессирующую анти-CD79b CAR, например CART, например, клетку, экспрессирующую конструкцию анти-CD79b CAR, или кодируемый CD79b-связывающим CAR, содержащим scFv, CDR или VH и VL цепи. Например, клетку, экспрессирующую анти-CD79b CAR, например CART, получают путем создания CD79b CAR (который содержит CD79b-связывающий домен) в клетке (например, Т-клетке или НК-клетке),

15 например, для введения в комбинации с раскрытой в настоящем описании клеткой, экспрессирующей CAR. В настоящем описании также приведены способы использования раскрытых в настоящем описании клеток, экспрессирующих CAR, для адаптивной терапии.

В одном из вариантов осуществления в настоящем раскрытии представлена популяция

20 клеток, экспрессирующих CAR, например CART клеток, или НК-клеток, экспрессирующих CAR, содержащая смесь клеток, экспрессирующих CD19 CAR и CD79b CAR. Например, в одном из вариантов осуществления популяция CART клеток может включать первую клетку, экспрессирующую CD19 CAR, и вторую клетку, экспрессирующую CD79b CAR.

25 **Ингибиторы C179b**

Используемый в настоящем описании термин "CD179" относится к антигенной детерминанте, которая, как известно, обнаруживается на некоторых злокачественных гематологических раковых клетках, например лейкоэмических клетках.

Последовательности человеческих и мышиных аминокислот и нуклеиновых кислот

30 можно найти в публичной базе данных, такой как GenBank, UniProt и Swiss-Prot.

Например, аминокислотные последовательности человеческого CD179b можно найти под номером доступа NP_064455.1 (изоформа а предшественника) или NP_690594.1 (изоформа b предшественника), а мРНК-последовательности, кодирующие их, можно

найти под номером доступа NM_020070.3 (вариант 1 транскрипта) или NM_152855.2

35 (вариант 2 транскрипта). Используемый в настоящем описании термин "CD179b" включает белки, содержащие мутации, например точечные мутации, фрагменты, вставки, делеции и варианты сплайсинга полноразмерного CD179b дикого типа. В одном из аспектов антигенсвязывающая часть CAR распознает и связывает антиген внутри внеклеточного домена белка CD179b. В одном из аспектов белок CD179b экспрессируется

40 на раковой клетке. В вариантах осуществления белок CD179b представляет собой белок CD179b дикого типа; в других вариантах осуществления белок CD179b представляет собой мутантный белок CD179b.

CD179b также называют иммуноглобулиновым лямбда подобным полипептидом 1 (IGLL1). CD179b является субъединицей гетеродимерной легкой цепи, которая

45 объединена со связанной с мембраной тяжелой цепью Ig mu. Легкая цепь и тяжелая цепь вместе образуют рецептор пре-В-клетки. Мутации в CD179b коррелировали с дефицитом В-клеток и агаммаглобулинемией. CD179b экспрессируется в некоторых раковых клетках, например, в клетках лимфобластической лимфомы из предшественников

В-клеток.

В настоящем описании приведены ингибиторы CD179b и комбинированная терапия. Ингибиторы CD179b включают, без ограничения, рекомбинантные белки, клетки, экспрессирующие анти-CD179b CAR, например CART, и анти-CD179b антитела (например, моно- или биспецифическое анти-CD179b антитело) и их фрагменты. В некоторых вариантах осуществления анти-CD179b ингибиторы могут быть использованы для лечения раскрытых в настоящем описании В-клеточных злокачественных новообразований. В одном из вариантов осуществления ингибитор CD179b вводят в комбинации с ингибитором CD20, например клеткой, экспрессирующей CD19 CAR, например раскрытой в настоящем описании клеткой, экспрессирующей CAR, например клеткой, экспрессирующей CAR, содержащий связывающий домен антитела, которое является мышиным, человеческим или гуманизированным.

В одном из вариантов осуществления ингибитор CD179b представляет собой анти-CD179b антитело или его фрагмент. В одном из вариантов осуществления анти-CD179b антитело или его фрагмент содержит моноклональное антитело, моноспецифическое или биспецифическое антитело его фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD179b конъюгирован или иным образом связан с терапевтическим агентом. Например, клетку, экспрессирующую анти-CD179b CAR, например CART, получают путем создания CD179b CAR (который содержит CD179b-связывающий домен) в клетке (например, Т-клетке или НК-клетке), например, для введения в комбинации с раскрытой в настоящем описании клеткой, экспрессирующей CAR. В настоящем описании также приведены способы использования раскрытых в настоящем описании клеток, экспрессирующих CAR, для адаптивной терапии.

В одном из вариантов осуществления в настоящем раскрытии представлена популяция клеток, экспрессирующих CAR, например CART клеток, или НК-клеток, экспрессирующих CAR, содержащая смесь клеток, экспрессирующих CD19 CAR и CD179b CAR. Например, в одном из вариантов осуществления популяция CART клеток может включать первую клетку, экспрессирующую CD19 CAR, и вторую клетку, экспрессирующую CD179b CAR.

Ингибиторы CD79a

Используемый в настоящем описании термин "CD79a" относится к антигенной детерминанте, которая, как известно, обнаруживается на некоторых злокачественных гематологических раковых клетках, например лейкоэмических клетках. Последовательности человеческих и мышиных аминокислот и нуклеиновых кислот можно найти в публичной базе данных, такой как GenBank, UniProt и Swiss-Prot. Например, аминокислотные последовательности человеческого CD79a можно найти под номером доступа NP_001774.1 (предшественник изоформы 1) или NP_067612.1 (предшественник изоформы 2), а последовательности мРНК, кодирующие их, можно найти под номером доступа NM_001783.3 (вариант 1 транскрипта) или NM_021601.3 (вариант 2 транскрипта). Используемый в настоящем описании термин "CD79a" включает белки, содержащие мутации, например точечные мутации, фрагменты, вставки, делеции и варианты сплайсинга полноразмерного CD79a дикого типа. В одном из аспектов антигенсвязывающая часть CAR распознает и связывает антиген внутри внеклеточного домена белка CD79a. В одном из аспектов белок CD79a экспрессируется в раковой клетке. В вариантах осуществления белок CD79a представляет собой белок CD79a дикого типа; в других вариантах осуществления белок CD79a представляет собой мутантный белок CD79a.

CD79a также называют ассоциированным с иммуноглобулином альфа. CD79a гетеродимеризуется с CD79b с образованием компонента мультимерного рецепторного комплекса В-лимфоцитов с антигеном. CD79a экспрессируется во многих гематологических раковых опухолях, например, при остром лейкозе (например, AML), В-клеточных лимфомах и миеломах.

В настоящем описании приведены ингибиторы CD79a и комбинированная терапия. Ингибиторы CD79a включают, без ограничения, малые молекулы, рекомбинантные белки, клетки, экспрессирующие анти-CD79a CAR, например CART, и анти-CD79a антитела (например, моно- или биспецифическое анти-CD79a антитело) и их фрагменты.

В некоторых вариантах осуществления анти-CD79a ингибиторы могут быть использованы для лечения описанных здесь В-клеточных злокачественных новообразований. В одном из вариантов осуществления ингибитор CD79a вводят в комбинации с ингибитором CD19, например клеткой, экспрессирующей CD19 CAR, например раскрытой в настоящем описании клеткой, экспрессирующей CAR, например клеткой, экспрессирующей CAR, содержащий связывающий домен антитела, которое является мышинным, человеческим или гуманизированным.

В одном из вариантов осуществления ингибитор CD79a представляет собой анти-CD79a-антитело или его фрагмент. В одном из вариантов осуществления анти-CD79a антитело или его фрагмент содержит моноклональное антитело, например моноспецифическое или биспецифическое антитело или его фрагмент. Например, анти-CD79a антитело или его фрагмент содержит анти-CD79a антитело или его фрагмент (например, переменные области или CDR), описанные в документе Polson et al. Blood 110.2(2007):616-23, включенном в настоящее описание в виде ссылки. Например, анти-CD79a антитело или его фрагмент содержит антитело 7H7, 15E4 или 16C11, или его фрагмент (например, переменные области или CDR), описанные в Polson et al. см. там же.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD79a конъюгирован или иным образом связан с терапевтическим агентом.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD79a включает клетку, экспрессирующую анти-CD79a CAR, например CART, например, клетку, экспрессирующую конструкцию анти-CD79a CAR, или кодируемый CD19-связывающим CAR, содержащим scFv, CDR или VH и VL цепи. Например, клетку, экспрессирующую анти-CD79a CAR, например CART, получают путем создания CD79a CAR (который содержит CD79a-связывающий домен) в клетке (например, Т-клетке или НК-клетке), например, для введения в комбинации с раскрытой в настоящем описании клеткой, экспрессирующей CAR. В настоящем описании также приведены способы использования раскрытых в настоящем описании клеток, экспрессирующих CAR, для адаптивной терапии.

В одном из вариантов осуществления в настоящем раскрытии представлена популяция клеток, экспрессирующих CAR, например CART клеток, или НК-клеток, экспрессирующих CAR, содержащая смесь клеток, экспрессирующих CD19 CAR и CD79a CAR. Например, в одном из вариантов осуществления популяция CART клеток может включать первую клетку, экспрессирующую CD20 CAR, и вторую клетку, экспрессирующую CD79a CAR.

CAR терапия

Раскрытые в настоящем описании ингибиторы, например клетки, экспрессирующие CAR, направленные против CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a, могут содержать одну или более раскрытых в настоящем описании

композиций, например трансмембранный домен, внутриклеточный сигнальный домен, костимулирующий домен, лидерную последовательность или шарнир.

В одном из аспектов настоящее изобретение охватывает конструкцию рекомбинантной нуклеиновой кислоты, содержащую трансген, кодирующий CAR. В некоторых вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую анти-CD19 связывающий домен, выбранный из одной или более SEQ ID NO: 61-72, где последовательность является смежной с последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей внутриклеточный сигнальный домен, и находится с ней в одной рамке считывания.

Иллюстративный внутриклеточный сигнальный домен, который можно использовать в CAR, включает, без ограничения, один или более внутриклеточных сигнальных доменов, например CD3-дзета, CD28, 4-1BB и т.п. В некоторых случаях CAR может содержать любую комбинацию из CD3-дзета, CD28, 4-1BB и т.п.

В одном из аспектов настоящее изобретение относится к модификации исходной аминокислотной последовательности антитела или фрагмента (например, scFv), результате которых получают функционально эквивалентные молекулы. Например, VH или VL антигенсвязывающего домена, например scFv, содержащегося в CAR, можно модифицировать таким образом, чтобы сохранилась по меньшей мере примерно 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% идентичности с исходной каркасной областью VH или VL антигенсвязывающего домена, например scFv. В настоящем изобретении рассматриваются модификации всей конструкции CAR, например, модификации в одной или более аминокислотных последовательностях различных доменов конструкции CAR с целью получения функционально эквивалентных молекул. Конструкцию CAR можно модифицировать таким образом, чтобы сохранялось, по меньшей мере, около 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% идентичности с исходной конструкцией CAR. В настоящем изобретении также рассматриваются модификации CAR, например, модификации в одной или более аминокислотных последовательностях одной или более конструкции CDR CAR с целью получения функционально эквивалентных молекул. Например, CDR может иметь, например, вплоть до 1, 2, 3, 4, 5 или 6 изменений (например, замен) относительно последовательности CDR, представленной в настоящем описании.

Последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующие желаемые молекулы, могут быть получены с помощью рекомбинантных методов, известных в данной области, таких как, например, скрининг библиотек в отношении клеток, экспрессирующих ген; получение гена из вектора, который, как известно, включает его; или выделение непосредственно из клеток и тканей, содержащих его, используя стандартные методы. Альтернативно, представляющая интерес нуклеиновая кислота может быть синтезирована, а не клонирована.

Настоящее изобретение включает, помимо прочего, ретровирусные и лентивирусные векторные конструкции, экспрессирующие CAR, которые могут быть сразу трансдуцированы в клетку.

Настоящее изобретение также включает РНК конструкцию, которая может быть непосредственно введена в клетку. Способ получения мРНК, используемой для трансфекции, включает *in vitro* транскрипцию (IVT) матрицы с помощью специально разработанных праймеров с последующим добавлением polyA для получения конструкции, содержащей 3'- и 5'-нетранслируемые последовательности ("UTR"), 5'-кэп

и/или внутренний сайт входа рибосомы (IRES), предназначенную для экспрессии нуклеиновую кислоту и polyA хвост, обычно имеющий длину 50-2000 оснований (SEQ ID NO: 118). Полученная таким образом РНК может быть эффективно трансфицирована в клетки разных видов. В одном из вариантов осуществления матрица включает последовательности для CAR. В одном из вариантов осуществления CAR РНК-вектор трансдуцируют в Т-клетку методом электропорации.

Антигенсвязывающий домен

В одном из аспектов CAR по изобретению содержит специфический в отношении мишени связывающий элемент, иначе называемый антигенсвязывающим доменом.

Выбор фрагмента зависит от типа и количества лигандов, которые определяют поверхность клетки-мишени. Например, антигенсвязывающий домен может быть выбран для распознавания лиганда, который действует в качестве маркера клеточной поверхности на клетках-мишенях, связанных с конкретным болезненным состоянием. Таким образом, примеры маркеров клеточной поверхности, которые могут действовать в качестве лигандов для антигенсвязывающего домена в CAR по изобретению, включают маркеры, которые связаны с вирусными, бактериальными и паразитарными инфекциями, аутоиммунными заболеваниями и раковыми клетками. Антигенсвязывающий домен может связывать, например, один или более из: CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a.

В одном из аспектов CAR-опосредованный Т-клеточный ответ может быть направлен на представляющий интерес антиген путем разработки антигенсвязывающего домена, который специфически связывает желаемый антиген в CAR.

Антигенсвязывающий домен (например, антигенсвязывающий домен, который связывает один или более из: CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a) может представлять собой любой домен, который связывается с антигеном, включая, без ограничения, моноклональное антитело, поликлональное антитело, рекомбинантное антитело, мышинное антитело, человеческое антитело, гуманизированное антитело и его функциональный фрагмент, включая, без ограничений, однодоменное антитело, такое как вариабельный домен тяжелой цепи (VH), вариабельный домен легкой цепи (VL) и вариабельный домен (VNH) нанотела, полученного из верблюда, и альтернативный каркас, который как известно в данной области техники, функционирует как антигенсвязывающий домен, такой как рекомбинантный домен фибронектина, и т.п.

В некоторых случаях полезно, чтобы антигенсвязывающий домен был получен из тех же видов, в которых в конечном итоге будет использоваться CAR. Например, для использования у людей может быть полезным, чтобы антигенсвязывающий домен (например, антигенсвязывающий домен, который связывает один или более из: CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a), CAR содержал человеческие или гуманизированные остатки антигенсвязывающего домена антитела или фрагмента антитела.

Гуманизированное антитело может быть получено с помощью различных методов, известных в данной области, включая, без ограничения, CDR-прививку (см., например, Европейский патент № EP 239400, международную публикацию WO 91/09967 и патенты США 5225539, 5530101 и 5558589, каждый из которых включен в настоящее описание полностью в виде ссылки), венирование или перекладка (см., например, европейские патенты EP 592106 и EP 519596, Padlan, 1991, Molecular Immunology, 28 (4/5): 489-498; Studnicka et al., 1994, Protein Engineering, 7(6): 805-814, и Roguska et al., 1994, PNAS, 91: 969-973, каждый из которых включен в настоящее описание полностью в виде ссылки),

перестановка цепи (см., например, патент США 5565332, который включен в настоящее описание полностью в виде ссылки) и способы, раскрытые, например, в публикации заявки на патент США US2005/0042664, публикации заявки на патент US2005/0048617, патент США 6407213, патент США 5766886, международной публикации WO 9317105, Tan et al., J. Immunol., 169: 1119-25 (2002), Caldas et al., Protein Eng., 13 (5): 353-60 (2000), Мора и др., Methods, 20 (3): 267-79 (2000), Baca et al., J. Biol. Chem., 272 (16): 10678-84 (1997), Roguska et al., Protein Eng., 9 (10): 895-904 (1996), Couto et al., Cancer Res., 55 (23 Supp):5973s-5977s (1995), Couto et al., Cancer Res., 55 (8): 1717-22 (1995), Sandhu JS, Gene, 150 (2): 409-10 (1994) и Pedersen et al., J. Mol. Biol., 235 (3): 959-73 (1994), каждый из которых включен в настоящее описание полностью в виде ссылки. Часто каркасные остатки в каркасных областях заменяют соответствующим остатком из CDR донорного антитела для изменения, например, улучшения связывания антигена. Эти каркасные замены определяют известными в данной области способами, например, путем моделирования взаимодействия CDR с каркасными остатками с целью выявления каркасных остатков, важных для связывания антигена, и сравнения последовательностей для определения необычных каркасных остатков в определенных положениях. (См., например, Queen et al., U.S. Pat. No. 5,585,089; и Riechmann et al., 1988, Nature, 332:323, которые включены в настоящее описание во всей своей полноте в виде ссылки).

Гуманизированное антитело или фрагмент антитела содержит один или более аминокислотных остатков, оставшихся в нем из источника, который не является человеческим. Эти аминокислотные остатки, которые не являются человеческими, часто упоминаются как "импортные" остатки, которые обычно берутся из "импортного" переменного домена. Как предусмотрено в настоящем описании, гуманизированные антитела или фрагменты антител содержат одну или более CDR из молекул и каркасных областей иммуноглобулина, не относящегося к человеческому, где аминокислотные остатки, содержащие каркас, получают полностью или в основном из человеческой зародышевой линии. В настоящей области техники известно множество методов гуманизации антител или фрагментов антител, которые могут быть по существу выполнены методом, разработанным Winter с соавторами (Jones et al., Nature, 321:522-525 (1986); Riechmann et al., Nature, 332:323-327 (1988); Verhoeyen et al., Science, 239:1534-1536 (1988)), путем замещения CDR человеческого антитела или CDR-последовательностей соответствующими последовательностями грызунов, т.е. прививкой CDR (EP 239400, публикация PCT WO 91/09967 и патенты США 4816567, 6331415, 5225539, 5530101, 5558589, 6548640, содержание которых включено в настоящее описание полностью в виде ссылки). Такие гуманизированные антитела и фрагменты антител по существу меньше, чем интактный переменный домен человека, который был заменен соответствующей последовательностью из видов, не относящихся к человеку. Гуманизированные антитела часто являются человеческими антителами, в которых некоторые остатки CDR и, возможно, некоторые остатки каркасной (FR) области замещены остатками из аналогичных сайтов в антителах грызунов. Гуманизацию антител и фрагментов антител также можно получить путем венирования или перекладки (EP 592106, EP 519596, Padlan, 1991, Molecular Immunology, 28 (4/5): 489-498, Studnicka et al., Protein Engineering, 7 (6): 805-814 (1994) и Roguska et al., PNAS, 91: 969-973 (1994)) или перестановки цепей (патент США 5565332); содержание указанных документов включено в настоящее описание полностью в виде ссылки.

Выбор переменных доменов человека, как легких, так и тяжелых, для использования при создании гуманизированных антител заключается в снижении антигенности. В соответствии, с так называемым, методом "наилучшего соответствия"

последовательность вариабельного домена антитела грызуна скринируют в отношении всей библиотеки известных последовательностей вариабельных доменов человека.

Затем в качестве человеческого каркаса (FR) для гуманизированного антитела берут последовательность человека, которая оказалась наиболее близкой к

- 5 последовательности грызунов, (Sims et al., J. Immunol., 151:2296 (1993); Chothia et al., J. Mol. Biol., 196:901 (1987), содержание которых включено в настоящее описание полностью в виде ссылки). В другом методе используется конкретная структура, полученная из консенсусной последовательности всех человеческих антител конкретной подгруппы легких или тяжелых цепей. Один и тот же каркас может использоваться для
- 10 нескольких различных гуманизированных антител (см., например, Nicholson et al. Mol. Immun. 34 (16-17): 1157-1165 (1997); Carter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992); Presta et al., J. Immunol., 151:2623 (1993), содержание которых включено в настоящее описание полностью в виде ссылки). В некоторых вариантах осуществления каркасная область, например, все четыре каркасные области вариабельной области тяжелой цепи,
- 15 получают из последовательности зародышевой линии VH4_4-59. В одном из вариантов осуществления каркасная область может содержать одну, две, три, четыре или пять модификаций, например замен, например, аминокислоты в соответствующей мышинной последовательности (например, SEQ ID NO: 59). В одном из вариантов осуществления каркасная область, например, все четыре каркасные области вариабельной области легкой цепи, получают из последовательности зародышевой линии VK3_1.25. В одном
- 20 из вариантов осуществления каркасная область может содержать одну, две, три, четыре или пять модификаций, например замен, например, аминокислоты в соответствующей мышинной последовательности (например, SEQ ID NO: 59).

- В некоторых аспектах часть композиции CAR по изобретению, которая содержит
- 25 фрагмент антитела, гуманизируют с сохранением высокого сродства к целевому антигену и других благоприятных биологических свойств. Согласно одному из аспектов изобретения гуманизированные антитела и фрагменты антител получают способом анализа родительских последовательностей и различных концептуальных гуманизированных продуктов с использованием трехмерных моделей родительских и
- 30 гуманизированных последовательностей. Специалистам в данной области техники доступны и знакомы трехмерные модели иммуноглобулина. Имеются компьютерные программы, которые иллюстрируют и отображают вероятные трехмерные конформационные структуры выбранных иммуноглобулиновых кандидатных последовательностей. Осмотр этих отображений позволяет анализировать вероятную
- 35 роль остатков в функционировании иммуноглобулиновых кандидатных последовательностей, например анализировать остатки, которые влияют на способность кандидатного иммуноглобулина связывать целевой антиген. Таким образом, остатки FR могут быть выбраны из реципиентной и импортной последовательностей и объединены с тем, чтобы получить требуемое антитело или характеристику антитела,
- 40 такую как повышенное сродство к целевому антигену. Как правило, остатки CDR оказывают непосредственное и наиболее существенное влияние на связывание антигена.

- Гуманизированное антитело или фрагмент антитела может сохранять антигенную специфичность, подобную исходному антителу, например, в настоящем изобретении, способность связывать CD19, CD20 или CD22 человека. В некоторых вариантах
- 45 осуществления гуманизированное антитело или фрагмент антитела может иметь улучшенное сродство и/или специфичность связывания с CD19, CD20 или CD22 человека.

В одном из аспектов связывающий домен (например, антигенсвязывающий домен, который связывает один или более из: CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3,

ROR1, CD79b, CD179b или CD79a) представляет собой фрагмент, например, одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv). В одном из вариантов осуществления связывающий домен представляет собой Fv, Fab, (Fab')₂ или бифункциональное (например, биспецифическое) гибридное антитело (например, Lanzavecchia et al., Eur. J. Immunol. 17, 105 (1987)). В одном из аспектов антитела и их фрагменты по изобретению связывают белок CD19, CD20 или CD22 со сродством, характерным для дикого типа, или усиленным сродством.

В некоторых случаях scFv могут быть получены в соответствии со способом, известным в данной области (см., например, Bird et al., (1988) Science 242:423-426, и Huston et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883). Молекулы ScFv могут быть получены путем связывания вместе областей VH и VL, используя гибкие полипептидные линкеры. Молекулы scFv содержат линкер (например, линкер Ser-Gly) с оптимизированной длиной и/или аминокислотной композицией. Длина линкера может существенно повлиять на укладку вариабельных областей scFv и их взаимодействие. Фактически, использование короткого полипептидного линкера (например, длиной 5-10 аминокислот) предотвращает внутрицепевую укладку. Для связывания вместе двух вариабельных областей с тем, чтобы сформировался функциональный сайт связывания эпитопа, необходима также междепьевая укладка. Примеры ориентации и размера линкера см., например, Hollinger et al. 1993 Proc Natl Acad. Sci. U.S.A. 90:6444-6448, публикация заявки на патент США 2005/0100543, 2005/0175606, 2007/0014794 и публикации PCT WO2006/020258 и WO2007/024715 включены в настоящее описание в виде ссылки.

ScFv может содержать линкер длиной по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 или более аминокислотных остатков между VL и VH областями. Линкерная последовательность может содержать любую встречающуюся в природе аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления линкерная последовательность включает аминокислоты глицин и серин. В другом варианте осуществления линкерная последовательность содержит набор повторов глицина и серина, таких как (Gly₄Ser)_n, где n представляет собой положительное целое число, равное или большее 1 (SEQ ID NO: 18). В одном из вариантов осуществления линкер может представлять собой (Gly₄Ser)₄ (SEQ ID NO: 106) или (Gly₄Ser)₃ (SEQ ID NO: 107). Изменение длины линкера может сохранять или усиливать активность, что, согласно исследованиям активности, приводит к повышению эффективности.

В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность антигенсвязывающего домена (например, антигенсвязывающего домена, который связывает один или более из: CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a) или других частей, или всего CAR может быть модифицирована, например может быть модифицирована раскрытая в настоящем описании аминокислотная последовательность, например, при помощи консервативной замены. Семьи аминокислотных остатков, имеющих сходные боковые цепи, были определены в данной области и включают основные боковые цепи (например, лизин, аргинин, гистидин), кислотные боковые цепи (например, аспарагиновую кислоту, глутаминовую кислоту), незаряженные полярные боковые цепи (например, глицин, аспарагин, глутамин, серин, треонин, тирозин, цистеин), неполярные боковые цепи (например, аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин, метионин, триптофан), бета-разветвленные боковые цепи (например, треонин, валин, изолейцин) и ароматические боковые цепи (например, тирозин, фенилаланин, триптофан, гистидин).

Процент идентичности в контексте двух или более нуклеиновых кислот или

полипептидных последовательностей относится к двум или более последовательностям, которые являются одинаковыми. Две последовательности "по существу идентичны", если две последовательности имеют определенный процент аминокислотных остатков или нуклеотидов, которые являются одинаковыми (например, 60% идентичности, 5
необязательно 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% идентичности с определенной областью или, если не указано, всей последовательностью) при сравнении и выравнивании для максимального соответствия в пределах окна сравнения или обозначенной области, согласно одному из описанных ниже алгоритмов
10 сравнения последовательностей или путем ручного выравнивания и визуального осмотра. Необязательно, идентичность имеется в области, длина которой составляет по меньшей мере примерно 50 нуклеотидов (или 10 аминокислот), или в области, длина которой составляет от 100 до 500 или 1000 или более нуклеотидов (или 20, 50, 200 или более аминокислот).

15 При сравнении последовательностей, как правило, одну последовательность принимают за стандартную последовательность, с которой сравнивают тестируемые последовательности. При использовании алгоритма сравнения последовательностей тестируемые и стандартные последовательности вводят в компьютер, при необходимости обозначают координаты подпоследовательности, и задают параметры программы для
20 алгоритма сравнения последовательностей. Можно использовать параметры программы по умолчанию, или можно задать альтернативные параметры. Затем, используя этот алгоритм сравнения последовательностей вычисляют процентную идентичность последовательностей для тестируемых последовательностей относительно стандартной последовательности, исходя из параметров программы. Способы выравнивания
25 последовательностей для сравнения хорошо известны в данной области. Оптимальное выравнивание последовательностей для сравнения может быть проведено, например, с помощью алгоритма локальной гомологии Смита-Уотермана (Smith and Waterman, (1970) Adv. Appl. Math. 2:482c), алгоритма выравнивания для поиска гомологии Нидельмана-Вунша (Needleman and Wunsch, (1970) J. Mol. Biol. 48:443), метода поиска
30 сходства по Пирсону-Липману (Pearson and Lipman, (1988) Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85: 2444), компьютеризованных вариантов этих алгоритмов (GAP, BESTFIT, FASTA, и TFASTA в the Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, WI), или путем ручного выравнивания и визуального осмотра (см., например, Brent et al., (2003) Current Protocols in Molecular Biology).

35 Двумя примерами алгоритмов, подходящими для определения процентной идентичности последовательностей и сходства последовательностей, являются алгоритмы BLAST и BLAST 2.0, которые описаны в Altschul et al., (1977) Nuc. Acids Res. 25: 3389-3402; и Altschul et al., (1990) J. Mol. Biol. 215: 403-410, соответственно. Программное обеспечение для выполнения BLAST-анализов доступно через
40 Национальный центр биотехнологической информации.

Процент идентичности между двумя аминокислотными последовательностями также может быть определен с помощью алгоритма Майера и Миллера (E. Meyers and W. Miller, (1988) Comput. Appl. Biosci. 4:11-17), который был включен в программу ALIGN (версия 2.0), с использованием таблицы весовых остатков PAM120, штрафа за длину
45 разрыва, равного 12, и штрафа за разрыв, равного 4. Кроме того, процент идентичности между двумя аминокислотными последовательностями можно определить с помощью алгоритма Нидельмана-Вунша (Needleman and Wunsch (1970) J. Mol. Biol. 48: 444-453), который был включен в программу GAP в пакете программного обеспечения GCG

(доступен по адресу: www.gcgc.com), используя либо матрицу Blossom 62, либо матрицу PAM250, плотность зазора 16, 14, 12, 10, 8, 6 или 4, и вес длины 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

В одном из аспектов настоящее изобретение относится к модификациям исходной аминокислотной последовательности антитела или фрагмента (например, scFv), в результате которых получают функционально эквивалентные молекулы. Например, VH или VL связывающего домена (например, антигенсвязывающего домена, который связывает один или более из: CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a), например scFv, содержащегося в CAR, может быть изменен с сохранением по меньшей мере примерно 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% идентичности исходной VH или VL каркасной области анти-CD19-связывающей области, например scFv. В более широком смысле VH или VL В-клеточного антигенсвязывающего домена к CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1, например scFv, содержащийся в CAR, может быть модифицирован с сохранением по меньшей мере примерно 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% идентичности исходной каркасной области VH или VL антигенсвязывающего домена, например scFv. В настоящем изобретении рассматриваются модификации всей CAR конструкции, например, модификации в одной или более аминокислотных последовательностях различных доменов конструкции CAR с целью получения функционально эквивалентных молекул. Конструкцию CAR можно модифицировать с сохранением по меньшей мере примерно 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% идентичности с исходной конструкцией CAR.

БИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ CAR

В одном из вариантов осуществления молекула мультиспецифического антитела представляет собой молекулу биспецифического антитела. Биспецифическое антитело обладает специфичностью не более чем к двум антигенам. Биспецифическая молекула антитела характеризуется первой последовательностью вариабельного домена иммуноглобулина, которая обладает специфичностью связывания с первым эпитопом, и вторую последовательность вариабельного домена иммуноглобулина, которая обладает специфичностью связывания со вторым эпитопом. В варианте осуществления первый и второй эпитопы находятся на одном и том же антигене, например, том же самом белке (или субъединице мультимерного белка). В варианте осуществления первый и второй эпитопы перекрываются. В варианте осуществления первый и второй эпитопы не перекрываются. В варианте осуществления первый и второй эпитопы находятся на разных антигенах, например, на разных белках (или разных субъединицах мультимерного белка). В одном из вариантов осуществления биспецифическая молекула антитела содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи и последовательность вариабельного домена легкой цепи, которые имеют специфичность связывания в отношении первого эпитопа, и последовательности вариабельного домена тяжелой цепи и последовательность вариабельного домена легкой цепи, которые имеют связывающую специфичность в отношении второго эпитопа. В одном из вариантов осуществления молекула биспецифического антитела содержит полуантитело, имеющее специфичность связывания в отношении первого эпитопа, и полуантитело, имеющее специфичность связывания в отношении второго эпитопа. В одном из вариантов осуществления молекула биспецифического антитела содержит полуантитело или его фрагмент, имеющий специфичность связывания в отношении первого эпитопа, и

полуантитело или его фрагмент, имеющий специфичность связывания в отношении второго эпитопа. В одном из вариантов осуществления молекула биспецифического антитела содержит scFv или его фрагмент, который имеет специфичность связывания в отношении первого эпитопа, и scFv или его фрагмент, который имеет связывающую специфичность в отношении второго эпитопа. В варианте осуществления первый эпитоп расположен на CD19, а второй эпитоп расположен на CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1.

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела представляет собой мультиспецифическую (например, биспецифическую или триспецифическую) молекулу антитела. Протоколы для получения молекул биспецифических или гетеродимерных антител известны в данной области; включая, без ограничения, например, подход "выступ во впадину", описанный, например, в патенте США 5731168; электростатическое взаимодействие при спаривании Fc, как описано, например, в WO 09/089004, WO 06/106905 и WO 2010/129304; образование гетеродимера, содержащего домены, сконструированные с помощью замены цепей (SEED), как описано, например, в WO 07/110205; обмен Fab-группами, как описано, например, в WO 08/119353, WO 2011/131746 и WO 2013/060867; двойной конъюгат антитела, например, путем сшивки антитела для получения биспецифической структуры с использованием гетеробифункционального реагента, имеющего реакционноспособную аминогруппу и реакционноспособную сульфгидрильную группу, как описано, например, в US 4433059; биспецифические детерминанты антител, получаемые путем рекомбинирования полуантител (пары тяжелая-легкая цепи или Fab) из разных антител, используя циклы восстановления и окисления дисульфидных связей между двумя тяжелыми цепями, как описано, например, в US 4444878; трифункциональные антитела, например три фрагмента Fab', сшитые реакционноспособными сульфгидрильными группами, как описано, например, в US 5727373; биосинтетические связывающие белки, например пара scFv, сшитая по C-концевым хвостам, предпочтительно путем химической сшивки дисульфидными или аминными связями, как описано, например, в US5534254; бифункциональные антитела, например Fab-фрагменты с разной специфичностью связывания, димеризованные с помощью лейциновой молнии (например, c-fos и c-jun), которыми заменяют константный домен, как описано, например, в US 5582996; биспецифические и олигоспецифические моно- и олиговалентные рецепторы, например VH-CH1-области двух антител (два Fab-фрагмента), связанные через полипептидный спейсер между областью CH1 одного антитела и VH-областью другого антитела, как правило, с ассоциированными легкими цепями, как описано, например, в US5591828; биспецифические конъюгаты ДНК-антитела, например сшивание антител или Fab-фрагментов через двухцепочечную часть ДНК, как описано, например, в US5635602; биспецифические слитые белки, например экспрессионная конструкция, содержащая два scFv с гидрофильным спиральным пептидным линкером между ними и полной константной областью, как описано, например, в US5637481; поливалентные и мультиспецифические связывающие белки, например, димер полипептидов, имеющих первый домен со связывающим участком варибельной области тяжелой цепи Ig, и второй домен со связывающим участком варибельной области легкой цепи Ig, обычно называемой диателами (структуры высшего порядка также охватывают создание биспецифических, триспецифических или тетраспецифических молекул, как описано, например, в US5837242, конструкции мини-антител со связанными цепями VL и VH, дополнительно связанные пептидными спейсерами в области шарнира антитела и области CH3, которая может быть димеризована с образованием биспецифических/многовалентных молекул, как описано,

например, в US5837821; VH и VL-домены, связанные коротким пептидным линкером (например, 5 или 10 аминокислот) или вообще без линкера в любой ориентации, которые могут образовывать димеры с образованием биспецифических диател, тримеров и тетрамеров, как описано, например, в US5844094; нить доменов VH (или доменов VL в членах семейства), связанных пептидными связями со сшиваемыми группами на С-конце, дополнительно связанные с VL доменами, формируя серию FV (или scFv), как описано, например, US5864019; и одноцепочечные связывающие полипептиды как с VH, так и с доменом VL, связанными пептидным линкером, объединяют в многовалентные структуры посредством нековалентного или химического сшивания, образуя, например, гомобивалентные, гетеробивалентные, трехвалентные и четырехвалентные структуры с использованием обоих scFv или формата диатела, как описано, например, в US5869620. Дополнительные иллюстративные мультиспецифические и биспецифические молекулы и способы их получения можно найти, например, в US5997573, US7521056, US7527787, US7534866, US7612181, US2002004587A1, US2002076406A1, US2002103345A1, US2003207346A1, US2003211078A1, US2004219643A1, US2004220388A1, US2004242847A1, US2005003403A1, US2005004352A1, US2005069552A1, US2005079170A1, US2005100543A1, US2005136049A1, US2005136051A1, US2005163782A1, US2005266425A1, US2006083747A1, US2006120960A1, US2006204493A1, US2006263367A1, US2007004909A1, US2007087381A1, US2007128150A1, US2007141049A1, US2007154901A1, US2007274985A1, US2008050370A1, US2008069820A1, US2008152645A1, US2008171855A1, US2008241884A1, US2008254512A1, US2008260738A1, US2009130106A1, US2009148905A1, US2009155275A1, US2009162359A1, US2009162360A1, US2009175851A1, US2009175867A1, US2009 232811A1, US2009234105A1, US2009263392A1, US2009274649A1, EP346087A2, WO0006605A2, WO02072635A2, WO04081051A1, WO06020258A2, WO2007044887A2, WO2007095338A2, WO2007137760A2, WO2008119353A1, WO2009021754A2, WO2009068630A1, WO9103493A1, WO9323537A1, WO9409131A1, WO9412625A2, WO9509917A1, WO9637621A2, WO9964460A1. Содержание вышеуказанных заявок включено в настоящее описание во всей полноте виде ссылки.

Внутри каждого антитела или фрагмента антитела (например, scFv) молекулы биспецифического антитела VH может находиться выше или ниже VL. В некоторых вариантах осуществления VH (VH₁) расположенного выше антитела или его фрагмента (например, scFv) находится перед VL (VL₁), а VL (VL₂) находящегося ниже антитела или его фрагмента (например, scFv) расположена перед VH (VH₂) таким образом, что общая молекула биспецифического антитела имеет структуру: VH₁-VL₁-VL₂-VH₂. В других вариантах осуществления VL (VL₁) находящегося выше антитела или его части (например, scFv) расположена перед VH (VH₁), а VH (VH₂) находящегося ниже антитела или его части (например, scFv) расположена выше VL (VL₂) таким образом, что общая молекула биспецифического антитела имеет структуру: VL₁-VH₁-VH₂-VL₂.

Необязательно, между двумя антителами или фрагментами антител (например, scFv) расположен линкер, например, между VL₁ и VL₂, если конструкция устроена как VH₁-VL₁-VL₂-VH₂, или между VH₁ и VH₂, если конструкция устроена как VL₁-VH₁-VH₂-VL₂. Линкер может представлять собой линкер, как раскрыто в настоящем описании, например, (Gly₄-Ser)_n-линкер, где n равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6, например 4 (SEQ ID NO: 53). В общем случае, линкер между двумя scFv должен быть достаточно длинным, чтобы избежать неправильного спаривания между доменами двух scFv. Необязательно, линкер расположен между VL и VH первого scFv. Необязательно, линкер расположен

между VL и VH второго scFv. В конструкциях с несколькими линкерами любые два или более линкеров могут быть одинаковыми или разными. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления биспецифический CAR содержит VL, VH и, возможно, один или более линкеров в структуре, как раскрыто в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела представляет собой молекулу биспецифического антитела, имеющую первую специфичность связывания с первым В-клеточным эпитопом и вторую специфичность связывания с другим В-клеточным антигеном. Например, в некоторых вариантах осуществления молекула биспецифического антитела имеет первую специфичность связывания с CD19 и вторую специфичность связывания с одним или более из: CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a. В некоторых вариантах осуществления молекула биспецифического антитела имеет первую специфичность связывания с CD19 и вторую специфичность связывания с CD22.

Химерные TCR

В одном из аспектов раскрыты в настоящем описании антитела и фрагменты антител (например, те, которые направлены против CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a), могут быть привиты к одной или более константным доменам цепи Т-клеточного рецептора ("TCR"), например либо альфа-, либо бета-цепи TCR, для создания химерного TCR, который специфически связывается с антигеном, ассоциированным с раком. Не ограничиваясь теорией, считается, что химерные TCR будут передавать сигналы через TCR комплекс после связывания антигена. Например, scFv, как раскрыто в настоящем описании, может быть привит на константный домен, например на по меньшей мере часть внеклеточного константного домена, трансмембранного домена и цитоплазматического домена, TCR цепи, например, альфа-цепи TCR и/или бета-цепи TCR. В качестве другого примера фрагмент антитела, например VL домен, как раскрыто в настоящем описании, может быть привит на константный домен альфа-цепи TCR, а фрагмент антитела, например VH домен, как раскрыто в настоящем описании, может быть привит на константный домен бета-цепи TCR (или, альтернативно, VL домен может быть привит на константный домен бета-цепи TCR, а VH домен может быть привит на альфа-цепь TCR). В качестве другого примера, CDR антитела или фрагмента антитела, например CDR антитела или фрагмента антитела, представленные в любой из таблиц, приведенных в настоящем описании, могут быть привиты на альфа- и/или бета-цепь TCR для создания химерного TCR, который связывается, в частности, с антигеном, ассоциированным с раком. Например, раскрытые в настоящем описании LC CDR могут быть привиты на переменный домен альфа-цепи TCR, и раскрытые в настоящем описании CDR HC могут быть привиты на переменный домен бета-цепи TCR, или наоборот. Такие химерные TCR могут быть получены любым подходящим способом (см. например, Willemsen RA et al, Gene Therapy 2000; 7:1369-1377; Zhang T et al, Cancer Gene Ther 2004; 11:487-496; Aggen et al, Gene Ther. 2012 Apr; 19(4):365-74).

Каркас, не принадлежащий антителу

В вариантах осуществления антигенсвязывающий домен содержит не принадлежащий антителу каркас, например фибронектин, анкирин, доменное антитело, липокалин, малый модулярный иммунофармацевтический препарат, макситело, белок А или аффилин. Каркас, не принадлежащий антителу, обладает способностью связываться с целевым антигеном на клетке. В вариантах осуществления антигенсвязывающий домен представляет собой полипептид или фрагмент встречающегося в природе белка, экспрессируемого в клетке. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий

домен содержит каркас, не принадлежащий антителу. Можно использовать множество разновидностей каркасов, не принадлежащих антителу, при условии, что полученный полипептид включает по меньшей мере одну связывающую область, которая специфически связывается с целевым антигеном на клетке-мишени.

5 Не принадлежащие антителу каркасы включают: фибронектин (Novartis, MA), анкирин (Molecular Partners AG, Zurich, Switzerland), доменные антитела (Domantis, Ltd., Cambridge, MA, and Ablynx nv, Zwijnaarde, Belgium), липокалин (Pieris Proteolab AG, Freising, Germany), малые модулярные иммунофармацевтические препараты (Trubion Pharmaceuticals Inc., Seattle, WA), макситела (Avidia, Inc., Mountain View, CA), белок А (Affibody AG, Sweden)
10 и аффилин (гамма-кристаллин или убиквитин) (Scil Proteins GmbH, Halle, Germany).

Фибронектиновые каркасы могут быть основаны на домене фибронектина III типа (например, десятом модуле фибронектина III типа (домен 10 Fn3)). Домен фибронектина III типа имеет 7 или 8 бета-цепей, которые распределены между двумя бета-листами, которые самоупаковываются относительно друг друга, образуя ядро белка, и
15 дополнительно содержат петли (аналогичные CDR), которые соединяют бета-цепи друг с другом и взаимодействуют с растворителем. По меньшей мере три такие петли расположены с каждого края сэндвича из бета-листов, где край является границей белка, перпендикулярной направлению бета-цепей (см. US 6,818,418). Благодаря такой структуре, этот не принадлежащий антителу каркас имитирует антигенсвязывающие
20 свойства, аналогичные по природе и родству свойствам антител. Эти каркасы можно использовать в стратегии рандомизации и перетасовки петель *in vitro*, которая аналогична процессу созревания аффинности антител *in vivo*.

Методы с анкиринами основаны на использовании белков с повторяющимися модулями, полученными из анкирина, в качестве каркасов, несущих вариabельные
25 области, которые могут быть использованы для связывания с различными мишенями. Модуль анкириновых повторов представляет собой полипептид из 33 аминокислот, состоящий из двух антипараллельных α -спиралей и β -изгиба. Связывание вариabельных областей в основном оптимизируют с помощью рибосомного дисплея.

Авимеры получают из природного А-домена, содержащего белок, такой как HER3.
30 Эти домены, по своей природе, используют для белково-белковых взаимодействий, а у человека более 250 белков имеют структуру на основе А-доменов. Авимеры состоят из нескольких различных "А-доменных" мономеров (2-10), связанных через аминокислотные линкеры. Можно создать авимеры, которые могут связываться с целевым антигеном, используя методы, описанные, например, в публикациях заявок
35 на патент США 20040175756; 20050053973; 20050048512; и 20060008844.

Лиганды со сродством аффитела представляют собой малые простые белки, состоящие из пучка, состоящего из трех спиралей, в основе которого лежит каркас одного из IgG-связывающих доменов белка А. Белок А является поверхностным белком из бактерий *Staphylococcus aureus*. Этот каркасный домен состоит из 58 аминокислот,
40 13 из которых рандомизированы для генерации библиотек аффител с большим разнообразием лигандов (см., например, US 5,831,012). Молекулы аффител имитируют антитела, они имеют молекулярную массу, равную 6 кДа, по сравнению с молекулярной массой антител, которая составляет 150 кДа. Несмотря на небольшие размеры, сайт связывания молекул аффител аналогичен сайту связывания антитела.

45 Миметики эпитопов белков (РЕМ) представляют собой средние, циклические, пептидоподобные молекулы (MW 1-2kDa), имитирующие вторичные структуры бета-шпильки белков, основную вторичную структуру, участвующую в белково-белковых взаимодействиях. Антигенсвязывающие домены, например те, которые содержат scFv,

однодоменные антитела или антитела верблюдов, могут быть направлены на любой целевой рецептор/лиганд, раскрытый в настоящем описании, например, на рецепторы PD1, PD-L1 или PD-L2.

В варианте осуществления антигенсвязывающий домен включает внеклеточный домен или его контр-лиганд-связывающий фрагмент молекулы, которая связывает контр-лиганд на поверхности клетки-мишени.

Антигенсвязывающий домен может включать внеклеточный домен ингибирующего рецептора. Взаимодействие с контр-лигандом ко-ингибирующей молекулы перенаправляется на оптимизацию иммунного эффекторного ответа.

Антигенсвязывающий домен может включать внеклеточный домен костимулирующей молекулы, называемый костимулирующим доменом ECD. Взаимодействие с контр-лигандом костимулирующей молекулы приводит к оптимизации иммунного эффекторного ответа.

Трансмембранный домен

Что касается трансмембранного домена, то в различных вариантах осуществления CAR может быть сконструирован таким образом, чтобы он содержал трансмембранный домен, присоединенный к внеклеточному домену CAR. Трансмембранный домен может включать одну или более дополнительных аминокислот, смежных с трансмембранной областью, например одну или более аминокислот, связанных с внеклеточной областью белка, из которой получен трансмембранный белок (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 до 15 аминокислот внеклеточной области) и/или одну или более дополнительных аминокислот, связанных с внутриклеточной областью белка, из которого получен трансмембранный белок (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 до 15 аминокислот внутриклеточной области). В одном из аспектов трансмембранный домен представляет собой домен, который связан с одним из других доменов CAR, например, в одном из вариантов осуществления трансмембранный домен может быть получен из того же белка, что и сигнальный домен, костимулирующий домен или шарнирный домен. В другом аспекте трансмембранный домен не получают из того же белка, из которого получен любой другой домен CAR. В некоторых случаях трансмембранный домен может быть выбран или модифицирован с помощью аминокислотной замены, чтобы избежать связывания этих доменов с трансмембранными доменами таких же или других мембранных белков на клеточной поверхности, например, чтобы минимизировать взаимодействие с другими членами рецепторного комплекса. В одном из аспектов трансмембранный домен способен образовывать гомодимеры с другим CAR на поверхности клетки, экспрессирующей CAR. В другом аспекте аминокислотная последовательность трансмембранного домена может быть модифицирована или замещена с тем, чтобы минимизировать взаимодействие со связывающими доменами наивного связывающего партнера, присутствующего в той же самой клетке, экспрессирующей CAR.

Трансмембранный домен может быть получен либо из природного, либо из рекомбинантного источника. Если источник является природным, домен может быть получен из любого мембранного или трансмембранного белка. В одном из аспектов трансмембранный домен способен передавать сигналы внутриклеточному домену (доменам) всякий раз, когда CAR связывается с мишенью. Трансмембранный домен, имеющий конкретное использование в настоящем изобретении, может включать по меньшей мере трансмембранную область(области), например альфа-, бета- или дзета-цепь рецептора Т-клеток, CD28, CD3-эпсилон, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154. В некоторых вариантах

осуществления трансмембранный домен может включать по меньшей мере трансмембранную область(области), например, KIRDS2, OX40, CD2, CD27, LFA-1 (CD11a, CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD40, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD160, CD19, IL2R бета, IL2R гамма, IL7R α , ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKG2D, NKG2C или CD19.

В некоторых случаях трансмембранный домен может быть присоединен к внеклеточной области CAR, например антигенсвязывающему домену CAR, через шарнир, например шарнир из человеческого белка. Например, в одном из вариантов осуществления шарнир может представлять собой шарнир человеческого Ig (иммуноглобулина), например шарнир IgG4, шарнир IgD, линкер GS (например, GS-линкер, раскрытый в настоящем описании), шарнир KIR2DS2 или шарнир CD8a. В одном из вариантов осуществления шарнир или спейсер содержит (например, состоит из) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14. В одном из аспектов трансмембранный домен включает (например, состоит из) трансмембранный домен SEQ ID NO: 15.

В одном из аспектов шарнир или спейсер содержит шарнир IgG4. Например, в одном из вариантов осуществления шарнир или спейсер содержит шарнир аминокислотной последовательности ESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKM (SEQ ID NO:45). В некоторых вариантах осуществления шарнир или спейсер содержит шарнир, кодируемый нуклеотидной последовательностью GAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCCTTGCCCTGCCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCTCTGTTCCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAGCAGTTCAATAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCAGCAGCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAA GGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGTACAGCCGGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGCAAGATG (SEQ ID NO: 46).

В одном из аспектов шарнир или спейсер содержит шарнир IgD. Например, в одном из вариантов осуществления шарнир или спейсер содержит шарнир аминокислотной последовательности RWPESPKAQASSVPTAQPPAEGSLAKATTAPATTRNTGRGGEEKKKEKEKEEQEERETKTPECPSHTQPLGVYLLTPAVQDLWLRDKATFTCFVVGSDLKDAHLTWEVAGKVPTGGVEEGLLERHSNGSQSQHSRLTLPRSLWNAGTSVTCTLNHPSLPPQRLMALREPAAPVKKLSNLLASSDPPEAASWLLCEVSGFSPPNILLMWLEDQREVNTSGFAPARPPPQPGSTTFWAWSVLRVPAPPSPQPATYTCVVSHEDSRTLLNASRSLEVSIV

TDH (SEQ ID NO: 47). В некоторых вариантах осуществления, шарнир или спейсер содержит шарнир, кодируемый нуклеотидной последовательностью AGGTGGCCCCGA AAGTCCCAAGGCCAGGCATCTAGTGTTCTACTGCACAGCCCCAGGCAGAAGGCA GCCTAGCCAAAGCTACTACTGCACCTGCCACTACGCGCAATACTGGCCGTGGCGGG

5 GAGGAGAAGAAAAAGGAGAAAGAGAAAGAAGAACAGGAAGAGAGGGAGACCAAG ACCCCTGAATGTCCATCCCATACCCAGCCGCTGGGCGTCTATCTCTTGACTCCCGCA GTACAGGACTTGTGGCTTAGAGATAAGGCCACCTTTACATGTTTCGTCTGGGCTCT GACCTGAAGGATGCCCATTTGACTTGGGAGGTTGCCGGAAGGTACCCACAGGGGG GGTGAGGAAGGGTTGCTGGAGCGCCATTCCAATGGCTCTCAGAGCCAGCACTCAA

10 GACTCACCTTCCGAGATCCCTGTGGAACGCCGGGACCTCTGTCACATGTACTCTAA ATCATCCTAGCCTGCCCCCACAGCGTCTGATGGCCCTTAGAGAGCCAGCCGCCAG GCACCAAGTTAAGCTTAGCCTGAATCTGCTCGCCAGTAGTGATCCCCCAGAGGCCGCC AGCTGGCTCTTATGCGAAGTGTCCGGCTTTAGCCCGCCCAACATCTTGCTCATGTGG CTGGAGGACCAGCGAGAAGTGAACACCAGCGGCTTCGCTCCAGCCCGGCCCCCACC

15 CCAGCCGGGTTCTACCACATTCTGGGCCTGGAGTGTCTTAAGGGTCCCAGCACCACC TAGCCCCCAGCCAGCCACATACACCTGTGTTGTGTCCCATGAAGATAGCAGGACCC TGCTAAATGCTTCTAGGAGTCTGGAGGTTTCCTACGTGACTGACCATT (SEQ ID NO: 48).

В одном из аспектов трансмембранный домен может быть рекомбинантным, и в этом случае он будет содержать преимущественно гидрофобные остатки, такие как лейцин и валин. В одном из аспектов на каждом конце рекомбинантного трансмембранного домена может находиться триплет фенилаланина, триптофана и валина.

Трансмембранный домен и цитоплазматическая область CAR необязательно могут быть связаны через короткий олиго- или полипептидный линкер длиной от 2 до 10 аминокислот. Особенно подходящим линкером является глицин-сериновая пара. Например, в одном из аспектов линкер содержит аминокислотную последовательность GGGGGGGGGS (SEQ ID NO: 49). В некоторых вариантах осуществления линкер кодируется нуклеотидной последовательностью

30 GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGAGGTTCC (SEQ ID NO:50).

В одном из аспектов шарнир или спейсер содержит шарнир KIR2DS2.

Цитоплазматический домен

Цитоплазматический домен или область молекулы CAR включает внутриклеточный сигнальный домен. Внутриклеточный сигнальный домен обычно отвечает за активацию по меньшей мере одной из нормальных эффекторных функций иммунной клетки, в которую введен CAR.

Примеры внутриклеточных сигнальных доменов для использования в CAR по изобретению включают цитоплазматические последовательности рецептора Т-клеток (TCR) и корецепторы, которые действуют совместно, иницируя трансдукцию сигнала после сцепления с рецептором антигена, а также любое производное или вариант этих последовательностей и любая рекомбинантная последовательность, которая имеет такую же функциональную способность.

Известно, что сигналы, генерируемые только через TCR, недостаточны для полной активации Т-клетки, и что необходим вторичный и/или косимулирующий сигнал. Таким образом, активация Т-клеток может быть опосредована двумя различными классами цитоплазматических сигнальных последовательностей: такими, которые иницируют антиген-зависимую первичную активацию через TCR (первичные внутриклеточные сигнальные домены), и такие, которые действуют антиген-независимым образом,

обеспечивая вторичный или костимулирующий сигнал (вторичный цитоплазматический домен, например, костимулирующий домен).

Первичный сигнальный домен регулирует первичную активацию комплекса TCR, либо стимулируя, либо подавляя. Первичные внутриклеточные сигнальные домены, которые действуют стимулирующим образом, могут содержать сигнальные мотивы, которые известны как активирующие мотивы иммунорецепторов на основе тирозина или ITAM.

Примеры ITAM, содержащие первичные внутриклеточные сигнальные домены, которые особенно применимы в изобретении, включают домены из CD3-дзета, общего FcR-гамма (FCER1G), Fc гамма RIIa, FcR бета (Fc Еpsilon R1b), CD3 гамма, CD3 дельта, CD3 эпсилон, CD79a, CD79b, CD278 (также известный как "ICOS"), Fc εRI, DAP10, DAP12 и CD66d. В одном из вариантов осуществления CAR по изобретению содержит внутриклеточный сигнальный домен, например, первичный сигнальный домен CD3-дзета.

В одном из вариантов осуществления первичный сигнальный домен содержит модифицированный домен ITAM, например, мутированный домен ITAM, который имеет измененную (например, увеличенную или уменьшенную) активность по сравнению с наивным доменом ITAM. В одном из вариантов осуществления первичный сигнальный домен содержит первичный внутриклеточный сигнальный домен, содержащий модифицированный ITAM, например первичный внутриклеточный сигнальный домен, содержащий оптимизированный и/или усеченный ITAM. В варианте осуществления первичный сигнальный домен содержит один, два, три, четыре или более мотивов ITAM.

Другие примеры молекул, содержащих первичный внутриклеточный сигнальный домен, которые, в частности, применяются в изобретении, включают DAP10, DAP12 и CD32.

Костимулирующий сигнальный домен

Внутриклеточный сигнальный домен CAR может сам содержать сигнальный домен CD3-дзета, или он может быть объединен с любым другим желательным внутриклеточным сигнальным доменом(доменами), полезным в контексте CAR по изобретению. Например, внутриклеточный сигнальный домен CAR может содержать фрагмент CD3 дзета-цепи и костимулирующий сигнальный домен. Костимулирующий сигнальный домен относится к части CAR, содержащей внутриклеточный домен костимулирующей молекулы. В одном из вариантов осуществления внутриклеточный домен создают таким образом, чтобы он содержал сигнальный домен CD3-дзета и сигнальный домен CD28. В одном из аспектов внутриклеточный домен создают таким образом, чтобы он содержал сигнальный домен CD3-дзета и сигнальный домен ICOS.

Костимулирующая молекула может быть молекулой клеточной поверхности, отличной от антигенного рецептора или его лигандов, которая необходима для эффективного ответа лимфоцитов на антиген. Примеры таких молекул включают CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, PD1, ICOS, ассоциированный с лимфоцитами антиген-1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3 и лиганд, который специфически связывается с CD83 и т.п. Например, было показано, что костимуляция CD27 повышает скорость размножения, эффекторную функцию и выживаемость человеческих клеток CART *in vitro* и увеличивает время персистенции Т-клеток человека и противоопухолевую активность *in vivo* (Song et al. Blood. 2012; 119(3):696-706). В одном из вариантов осуществления такие костимулирующие молекулы включают молекулу МНС класса I, белки рецептора TNF, иммуноглобулин-подобные белки, рецепторы цитокинов, интегрины, сигнальные молекулы активации лимфоцитов (белки SLAM),

активирующие рецепторы NK-клеток, BTLA, лиганд Toll-подобного рецептора, OX40, CD1, CD4, CD27, CD28, CD30, CD40, CDS, ICAM-8, LFA-0 (CD11a/CD18), 1-0BB (CD137), B5-H1, CDS, ICAM-0, ICOS (CD278), GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS1, SLAMF6, NKp80 (KLRF0), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD2, CD6альфа, CD6бета, IL1R бета, IL1R гамма, IL6R альфа, ITGA3, VLA0, CD49a, ITGA3, IA3, CD49D, ITGA3, VLA-5, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-0, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB9, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, NKG2C, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF3 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly7 (CD229), CD160 (BY55), PSGL0, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF7), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a и лиганд, который специфически связывается с CD83.

Внутриклеточные сигнальные последовательности в цитоплазматической части CAR по изобретению могут быть связаны друг с другом в произвольном или определенном порядке. Внутриклеточная сигнальная последовательность необязательно может быть связана коротким олиго- или полипептидным линкером, например, длиной от 2 до 10 аминокислот (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот). В одном из вариантов осуществления в качестве подходящего линкера можно использовать глицин-сериновую пару. В одном из вариантов осуществления в качестве подходящего линкера может быть использована одна аминокислота, например аланин, глицин.

В одном из аспектов внутриклеточный сигнальный домен создан таким образом, чтобы он содержал два или более, например, 2, 3, 4, 5 или более, костимулирующих сигнальных домена. В одном из вариантов осуществления два или более, например, 2, 3, 4, 5 или более, костимулирующих сигнальных домена разделены молекулой линкера, например, молекулой линкера, раскрытой в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит два костимулирующих сигнальных домена. В некоторых вариантах осуществления молекула линкера представляет собой глициновый остаток. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой аланиновый остаток.

В одном из аспектов внутриклеточный сигнальный домен содержит сигнальный домен CD3-дзета и сигнальный домен CD28. В одном из аспектов внутриклеточный сигнальный домен содержит сигнальный домен CD3-дзета и сигнальный домен 4-1BB. В одном из аспектов сигнальный домен 4-1BB является сигнальным доменом с SEQ ID NO: 16. В одном из аспектов сигнальный домен CD3-дзета является сигнальным доменом с SEQ ID NO: 17.

В одном из аспектов внутриклеточный сигнальный домен содержит сигнальный домен CD3-дзета и сигнальный домен CD27. В одном из аспектов сигнальный домен CD27 содержит аминокислотную последовательность QRRKYRSNKGESPVEPAEPCRY SCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSP (SEQ ID NO:51). В одном из аспектов сигнальный домен CD27 кодируется нуклеотидной последовательностью AGGAGTAAGAGGAGC AGGCTCCTGCACAGTGAACATGACTCCCCGCCGCCCGGGCCACCCG CAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCC (SEQ ID NO:52).

CAR рецепторы природных клеток-киллеров (NKR)

В одном из вариантов осуществления молекула CAR, раскрытая в настоящем описании, содержит один или более компонентов рецептора природных клеток-киллеров (NKR), тем самым образуя NKR-CAR. Компонент NKR может быть трансмембранным доменом, шарнирной областью или цитоплазматическим доменом любого из следующих

рецепторов природных клеток-киллеров: иммуноглобулин-подобного рецептора клетки-киллера (KIR), например KIR2DL1, KIR2DL2/L3, KIR2DL4, KIR2DL5A, KIR2DL5B, KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS3, KIR2DS4, KIR2DS5, KIR3DL1/S1, KIR3DL2, KIR3DL3, KIR2DP1 и KIR3DP1; естественного рецептора цитотоксичности (NCR), например NKp30, NKp44, NKp46; (SLAM) семейства сигнальных лимфоцитактивирующих молекул рецепторов иммунных клеток, например CD48, CD229, 2B4, CD84, NTB-A, CRACC, BLAME и CD2F-10; Fc-рецептора (FcR), например CD16 и CD64; и рецептора Ly49, например, LY49A, LY49C. Раскрытые в настоящем описании молекулы NKR-CAR могут взаимодействовать с адапторной молекулой или внутриклеточным сигнальным доменом, например DAP12. Примеры конфигураций и последовательностей молекул CAR, содержащих компоненты NKR, описаны в международной публикации WO2014/145252, содержание которой включено в настоящее описание в виде ссылки.

Стратегии регулирования химерных антигенных рецепторов

В некоторых вариантах осуществления, в случае регулируемого CAR (RCAR), где активность CAR можно контролировать, желательно оптимизировать безопасность и эффективность CAR терапии. Существует множество способов регулирования активности CAR. Например, индуцирование апоптоза, используя, например, каспазу, слитую с доменом димеризации (см., например, Di et al., N Engl. J. Med. 2011 Nov. 3; 365 (18):1673-1683), можно использовать в качестве защитного переключателя в CAR терапии по настоящему изобретению. В одном из вариантов осуществления клетки (например, Т-клетки или НК-клетки), экспрессирующие CAR по настоящему изобретению, дополнительно содержат переключатель, индуцирующий апоптоз, в котором каспаза человека (например, каспаза 9) или модифицированная версия слита с модифицированным человеческим FKB-белком, который обеспечивает возможность для зависимой от условий димеризации. В присутствии малой молекулы, такой как рапалог (например, AP 1903, AP20187), индуцируемая каспаза (например, каспаза 9) активируется и приводит к быстрому апоптозу и смерти клеток (например, Т-клеток или НК клеток), экспрессирующих CAR по настоящему изобретению. Примеры переключателя, индуцирующего апоптоз, на основе каспазы (или одного или более аспектов такого переключателя) описаны, например, в US2004040047; US20110286980; US20140255360; WO1997031899; WO2014151960; WO2014164348; WO2014197638; WO2014197638; все из которых включены в настоящее описание в виде ссылки.

В другом примере клетки, экспрессирующие CAR, могут также экспрессировать индуцируемую молекулу каспазы-9 (икаспазу-9), которая после введения лекарственного средства димеризатора (например, римиридида (также называемого AP1903 (Bellicum Pharmaceuticals) или AP20187 (Ariad)) приводит к активации каспазы-9 и апоптозу клеток. Молекула икаспазы-9 содержит химический индуктор связывающего домена димеризации (CID), который опосредует димеризацию в присутствии CID. Это приводит к индуцируемому и избирательному истощению клеток, экспрессирующих CAR. В некоторых случаях молекула икаспазы-9 кодируется молекулой нуклеиновой кислоты, отдельно от вектора(векторов), кодирующего CAR. В некоторых случаях молекула икаспазы-9 кодируется той же молекулой нуклеиновой кислоты, что и вектор, кодирующий CAR. Икаспазы-9 может обеспечивать защитный переключатель, позволяющий избежать любую токсичность клеток, экспрессирующих CAR. См., например, Song et al. Cancer Gene Ther. 2008; 15(10):667-75; клинические испытания под номером NCT02107963; и Di Stasi et al. N. Engl. J. Med. 2011; 365: 1673-83.

Альтернативные стратегии для контроля CAR терапии по настоящему изобретению включают использование малых молекул или антител, которые деактивируют или

отключают активность CAR, например, путем удаления клеток, экспрессирующих CAR, например, путем индуцирования антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (ADCC). Например, раскрытые в настоящем описании клетки, экспрессирующие CAR могут также экспрессировать антиген, который распознается молекулами, способными индуцировать гибель клеток, например ADCC или комплемент-индуцируемую гибель клеток. Например, раскрытые в настоящем описании клетки, экспрессирующие CAR, могут также экспрессировать рецептор, способный быть нацеленным антителом или фрагментом антитела. Примеры таких рецепторов включают ЕpCAM, VEGFR, интегрины (например, интегрины $\alpha\beta3$, $\alpha4$, $\alpha1\beta3$, $\alpha4\beta7$, $\alpha5\beta1$, $\alpha\nu\beta3$, $\alpha\nu$), члены надсемейства TNF-рецепторов (например, TRAIL-R1, TRAIL-R2), рецептор PDGF, интерфероновый рецептор, рецептор фолата, GPNMB, ICAM-1, HLA-DR, CEA, CA-125, MUC1, TAG-72, рецептор IL-6, 5T4, GD2, GD3, CD2, CD3, CD4, CD5, CD11, CD15, CD18, CD22, CD19, CD20, CD22, CD23, CD24, CD28, CD30, CD33, CD38, CD40, CD41, CD44, CD51, CD52, CD62L, CD74, CD80, CD125, CD147/базигин, CD152/CTLA-4, CD154/CD40L, CD195/CCR5, CD319/SLAMF7 и EGFR и их укороченные варианты (например, версии, сохраняющие один или более внеклеточных эпитопов, но не имеющие одной или более областей внутри цитоплазматического домена).

Например, раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, также может экспрессировать укороченный эпидермальный рецептор фактора роста (EGFR), который не обладает сигнальной способностью, но сохраняет эпитоп, который распознается молекулами, способными индуцировать ADCC, например, цетуксимабом (ERBITUX®), так что введение цетуксимаба индуцирует ADCC и последующее истощение клеток, экспрессирующих CAR (см., например, WO2011/056894 и Jonnalagadda et al., *Gene Ther.* 2013; 20(8) 853-860). Другая стратегия включает экспрессию очень компактного маркера/суицидального гена, который объединяет целевые эпитопы как из CD32, так и из CD20 антигенов в раскрытых в настоящем описании клетках, экспрессирующих CAR, который связывает ритуксимаб, что приводит к селективному истощению клеток, экспрессирующих CAR, например ADCC (см., например, Philip et al., *Blood.* 2014; 124 (8) 1277-1287). Другие способы истощения раскрытых в настоящем описании клеток, экспрессирующих CAR, включают введение CAMPATH, моноклонального анти-CD52 антитела, которое избирательно связывает и нацеливается на зрелые лимфоциты, например клетки, экспрессирующие CAR, для разрушения, например, путем индуцирования ADCC. В других вариантах осуществления избирательное нацеливание на клетку, экспрессирующую CAR, можно осуществлять при помощи CAR лиганда, например анти-идиотипического антитела. В некоторых вариантах осуществления анти-идиотипическое антитело может вызывать активность эффекторных клеток, например активность ADCC или ADC, тем самым уменьшая количество клеток, экспрессирующих CAR. В других вариантах осуществления CAR лиганд, например анти-идиотипическое антитело, можно связать с агентом, который индуцирует гибель клеток, например токсин, тем самым уменьшая количество клеток, экспрессирующих CAR. Альтернативно, сами молекулы CAR могут быть сконфигурированы с возможностью контроля их активности, например, возможностью их включения и выключения, как описано ниже.

В других вариантах осуществления раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, также может экспрессировать белок-мишень, распознаваемый агентом, истощающим Т-клетки. В одном варианте осуществления целевой белок представляет собой CD20, а агент, истощающий Т-клетки, представляет собой анти-CD20 антитело, например ритуксимаб. В таком варианте осуществления агент,

истощающий Т-клетки, вводят, как только возникает необходимость в уменьшении или устранении клеток, экспрессирующих CAR, например, для смягчения токсичности, вызванной CAR. В других вариантах осуществления, агент, истощающий Т-клетки, представляет собой анти-CD52 антитело, например алемтузумаб.

- 5 В одном из аспектов RCAR содержит набор полипептидов, обычно два в простейших вариантах осуществления, в которых компоненты раскрытого в настоящем описании стандартного CAR, например, антигенсвязывающего домена и внутриклеточного сигнального домена, разделены на отдельные полипептиды или элементы. В некоторых вариантах осуществления набор полипептидов включает димеризационный
- 10 переключатель, который при наличии молекулы димеризации может связывать полипептиды друг с другом, например, может связывать антигенсвязывающий домен с внутриклеточным сигнальным доменом. В одном из вариантов осуществления в CAR по настоящему изобретению используется димеризационный переключатель, такой как описанный, например, в документе WO2014127261, включенном в настоящее описание
- 15 в виде ссылки. Дополнительное описание и иллюстративные конфигурации таких контролируемых CAR приведены в настоящем описании и в международной публикации WO 2015/090229, включенной полностью в настоящее описание в виде ссылки.

- В некоторых вариантах осуществления RCAR включает домен переключения, например, домен переключения FKBP, как указано в SEQ ID NO: 122, или содержит
- 20 фрагмент FKBP, обладающий способностью связываться с FRB, например, как указано в SEQ ID NO: 123. В некоторых вариантах осуществления RCAR включает домен переключения, содержащий последовательность FRB, например, как указано в SEQ ID NO: 124, или последовательность мутантного FRB, например, как указано в любом из SEQ ID 125-130.

- 25 D V P D Y A S L G G P S S P K K K R K V S R G V Q V E T I S P G D G R T F P K R G Q
T C V V H Y T G M L E D G K K F D S S R D R N K P F K F M L G K Q E V I R G W E E G
V A Q M S V G Q R A K L T I S P D Y A Y G A T G H P G I I P P H A T L V F D V E L L K
L E T S Y (SEQ ID NO: 122)

- 30 V Q V E T I S P G D G R T F P K R G Q T C V V H Y T G M L E D G K K F D S S R D R
N K P F K F M L G K Q E V I R G W E E G V A Q M S V G Q R A K L T I S P D Y A Y G A
T G H P G I I P P H A T L V F D V E L L K L E T S (SEQ ID NO: 123)

I L W H E M W H E G L E E A S R L Y F G E R N V K G M F E V L E P L H A M M E R G P Q T L K E T S F
N Q A Y G R D L M E A Q E W C R K Y M K S G N V K D L T Q A W D L Y Y H V F R R I S K (SEQ ID NO: 124)

- 35 Таблица 1. Иллюстративный мутантный FRB, имеющий повышенную аффинность к молекуле димеризации.

FRB мутант	Аминокислотная последовательность	SEQ ID NO:
E2032I мутант	ILWHEMWHEGLIEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEA QEWCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYYHVFRISKTS	125
40 E2032L мутант	ILWHEMWHEGLLEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEA QEWCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYYHVFRISKTS	126
T2098L мутант	ILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEA QEWCRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRISKTS	127
E2032, T2098 мутант	ILWHEMWHEGLXEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLME AQEWCRKYMKSGNVKDLXQAWDLYYHVFRISKTS	128
E2032I, T2098L мутант	ILWHEMWHEGLIEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEA QEWCRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRISKTS	129
45 E2032L, T2098L мутант	ILWHEMWHEGLLEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEA QEWCRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRISKTS	130

Разделенный CAR

В некоторых вариантах осуществления в клетке, экспрессирующей CAR, используется

разделенный CAR. Подход использования разделенного CAR более подробно описан в публикациях WO 02014/055442 и WO2014/055657. Вкратце, система разделенного CAR содержит клетку, экспрессирующую первый CAR, имеющий первый антигенсвязывающий домен и костимулирующий домен (например, 41BB), при этом клетка также экспрессирует второй CAR, имеющий второй антигенсвязывающий домен и внутриклеточный сигнальный домен (например, CD3-дзета). Когда клетка сталкивается с первым антигеном, костимулирующий домен активируется, и клетка размножается. Когда клетка сталкивается со вторым антигеном, внутриклеточный сигнальный домен активируется, и запускается активность убивающая клетку. Таким образом, клетка, экспрессирующая CAR, полностью активируется только в присутствии обоих антигенов.

РНК трансфекция

В настоящем описании раскрыты способы получения транскрибируемой *in vitro* РНК CAR. Настоящее изобретение также включает (среди прочего) РНК конструкцию, которая может быть непосредственно трансфицирована в клетку. Способ получения мРНК для использования в трансфекции включает *in vitro* транскрипцию (IVT) матрицы с помощью специально разработанных праймеров с последующим добавлением polyA для получения конструкции, содержащей 3'- и 5'-нетранслируемые последовательности ("UTR"), 5'-кэп и/или внутренний сайт входа рибосомы (IRES), нуклеиновую кислоту, которая должна быть экспрессирована и polyA хвост, обычно имеющий длину 50-2000 оснований (SEQ ID NO: 118). Полученная таким образом РНК может быть эффективно трансфицирована в клетки разных видов. В одном из аспектов матрица включает последовательности для CAR.

В одном из аспекте CAR кодируется мессенджер РНК (мРНК). В одном из аспектов мРНК, кодирующая CAR, вводится в иммунную эффекторную клетку, например Т-клетку или NK-клетку, для получения клетки, экспрессирующей CAR, например CART-клетки или CAR NK-клетки. В одном из вариантов осуществления транскрибированная *in vitro* РНК CAR может быть введена в клетку в виде транзientной трансфекции. РНК продуцируется *in vitro* транскрипцией с использованием матрицы-сгенерированной методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Представляющая интерес ДНК из любого источника может быть непосредственно преобразована методом ПЦР в матрицу для синтеза мРНК *in vitro* с использованием подходящих праймеров и РНК-полимеразы. Источником ДНК может быть, например, геномная ДНК, плазмидная ДНК, фаговая ДНК, кДНК, синтетическая ДНК-последовательность или любой другой подходящий источник ДНК. Предпочтительной матрицей для *in vitro* транскрипции является CAR по настоящему изобретению. Например, матрица для РНК CAR содержит внеклеточный участок, содержащий одноцепочечный вариабельный домен противоопухолевого антитела; шарнирную область, трансмембранный домен (например, трансмембранный домен CD8a); и цитоплазматическую область, которая включает внутриклеточный сигнальный домен, например, содержащий сигнальный домен CD3-дзета и сигнальный домен 4-1BB.

В одном из вариантов осуществления ДНК, используемая в ПЦР, содержит открытую рамку считывания. ДНК может быть получена из встречающейся в природе ДНК последовательности из генома организма. В одном из вариантов осуществления нуклеиновая кислота может включать некоторые или все 5'- и/или 3'-нетранслируемые области (UTR). Нуклеиновая кислота может включать экзоны и интроны. В одном из вариантов осуществления ДНК, используемая в ПЦР, представляет собой последовательность нуклеиновой кислоты человека. В другом варианте осуществления ДНК, используемая в ПЦР, представляет собой последовательность нуклеиновой

кислоты человека, включающую 5'- и 3'-UTR. Альтернативно, ДНК может быть искусственной ДНК последовательностью, которая обычно не экспрессируется естественным образом в организме. Иллюстративная искусственная последовательность ДНК представляет собой последовательность, которая содержит части генов, лигированные вместе, образуя открытую рамку считывания, которая кодирует слитый белок. Части ДНК, которые лигированы вместе, могут быть из одного организма или из более чем одного организма.

ПЦР используется для создания матрицы для *in vitro* транскрипции мРНК, которая используется для трансфекции. Способы осуществления ПЦР хорошо известны в данной области. Праймеры для использования в ПЦР разрабатывают для областей, которые по существу дополняют области ДНК, которые будут использоваться в качестве матрицы в ПЦР. "По существу комплементарный", как используется в настоящем описании, относится к последовательностям нуклеотидов, где большинство или все основания в последовательности праймера являются комплементарными, или одно или более оснований являются взаимодополняющими или несоответствующими друг другу. По существу комплементарные последовательности могут быть подвергнуты отжигу или гибридизации с целевой мишенью ДНК в условиях отжига, используемых в ПЦР. Праймеры могут быть сконструированы таким образом, чтобы они были по существу дополняющими по отношению к любой части ДНК матрицы. Например, праймеры могут быть сконструированы для амплификации части нуклеиновой кислоты, которая обычно транскрибируется в клетках (открытая рамка считывания), включая 5'- и 3'-UTR. Праймеры также могут быть сконструированы для амплификации части нуклеиновой кислоты, которая кодирует конкретную представляющую интерес область. В одном из вариантов осуществления праймеры предназначены для амплификации кодирующей области кДНК человека, включая все или часть 5'- и 3'-UTR. Праймеры, полезные для ПЦР, могут быть получены синтетическими способами, хорошо известными в данной области. "Прямые праймеры" представляют собой праймеры, которые содержат область нуклеотидов, по существу комплементарные нуклеотидам на ДНК матрице, находящимся выше предназначенной для амплификации ДНК последовательности. "Выше", как используется в настоящем описании, относится к положению 5' в предназначенной для амплификации ДНК последовательности, относительно кодирующей цепи. "Обратные праймеры" представляют собой праймеры, которые содержат область нуклеотидов, по существу комплементарные двухцепочечной ДНК матрице, и которые находятся ниже предназначенной для амплификации ДНК последовательности. "Ниже", как используется в настоящем описании, относится к положению 3' в предназначенной для амплификации ДНК последовательности, относительно кодирующей цепи.

В раскрытых в настоящем описании способах можно использовать любую ДНК-полимеразу, пригодную для ПЦР. Реагенты и полимеразу можно приобрести на рынке.

Также могут быть использованы химические структуры, способные повышать стабильность и/или эффективность трансляции. РНК в некоторых вариантах осуществления имеет 5'- и 3'-UTR. В одном из вариантов осуществления длина 5'UTR составляет от одного до 3000 нуклеотидов. Длина 5'- и 3'-UTR последовательностей, которые следует добавлять в кодирующую область, могут быть изменены различными способами, включая, без ограничения, разработку ПЦР праймеров, которые позволяют выполнить отжиг в разных областях UTR. Используя этот подход, специалист в данной области техники может модифицировать длину 5'- и 3'-UTR, необходимую для достижения оптимальной эффективности трансляции после трансфекции

транскрибируемой РНК.

5' - и 3' -UTR могут быть природными, эндогенными 5' - и 3' -UTR для представляющей интерес нуклеиновой кислоты. Альтернативно, последовательности UTR, которые не являются эндогенными к представляющей интерес нуклеиновой кислоте, могут быть добавлены путем включения последовательностей UTR в прямой и обратный праймеры или с использованием любых других модификаций матрицы. Использование последовательностей UTR, которые не являются эндогенными по отношению к представляющей интерес нуклеиновой кислоте, может быть полезным для модификации стабильности и/или эффективности трансляции РНК. Например, известно, что AU-богатые элементы в 3' -UTR-последовательностях могут снижать стабильность мРНК. Поэтому 3'UTR могут быть выбраны или предназначены для повышения стабильности транскрибируемой РНК на основе свойств UTR, которые хорошо известны в данной области.

В одном из вариантов осуществления 5'UTR может содержать последовательность Kozak эндогенной нуклеиновой кислоты. Альтернативно, если 5'UTR, которая не является эндогенной к представляющей интерес нуклеиновой кислоте, добавляется методом ПЦР, как описано выше, то консенсусная последовательность Kozak может быть модифицирована путем добавления 5' -UTR-последовательности. Последовательности Kozak могут повышать эффективность трансляции некоторых РНК транскриптов, но, оказалось, что при этом не требуется, чтобы все РНК обеспечивали эффективную трансляцию. Требование для последовательностей Kozak для многих мРНК известно в данной области техники. В других вариантах осуществления 5'UTR может представлять собой 5'UTR РНК-вируса, у которого РНК-геном является стабильным в клетках. В других вариантах осуществления в 3' - или 5' -UTR могут быть использованы различные нуклеотидные аналоги, препятствующие деградации мРНК под действием экзонуклеазы.

Чтобы обеспечить синтез РНК из ДНК-матрицы без необходимости клонирования генов, промотор транскрипции должен быть присоединен к ДНК матрице выше подлежащей транскрибированию последовательности. Когда последовательность, которая действует как промотор для РНК-полимеразы, добавляется к 5' -концу прямого праймера, промотор РНК-полимеразы становится включенным в продукт ПЦР выше открытой рамкой считывания, подлежащей транскрибированию. В одном из вариантов осуществления промотор представляет собой промотор полимеразы Т7, раскрытый в настоящем описании. Другие полезные промоторы включают, без ограничения, промоторы РНК-полимеразы Т3 и SP6. Консенсусные нуклеотидные последовательности для промоторов Т7, Т3 и SP6 известны в данной области.

В одном из вариантов осуществления мРНК имеет как кэп на 5' -конце, так и 3' -поли (А) хвост, которые определяют связывание рибосомы, инициирование трансляции и стабильность мРНК в клетке. На кольцевой ДНК-матрице, например плазмидной ДНК, РНК-полимераза продуцирует длинный конкатамерный продукт, который не подходит для экспрессии в эукариотических клетках. Транскрипция плазмидной ДНК, линеаризованной в конце 3'UTR, приводит к образованию мРНК нормального размера, которая не эффективна при трансфекции эукариотов, даже если она полиаденилирована после транскрипции.

На линейной матрице ДНК фаговая Т7-РНК-полимераза может удлинить 3' -конец транскрипта за последним основанием матрицы (Schenborn and Mierendorf, Nuc Acids Res., 13:6223-36 (1985); Nacheva and Berzal-Herranz, Eur. J. Biochem., 270:1485-65 (2003)).

Традиционным методом интеграции полиА/Т-удлинений в ДНК матрице является молекулярное клонирование. Однако последовательность полиА/Т, интегрированная

в плазмидную ДНК, может привести к нестабильности плазмиды, поэтому плазмидные ДНК-матрицы, полученные из бактериальных клеток, часто сильно загрязнены делециями и другими абберациями. Это делает процедуры клонирования не только трудоемкими и времязатратными, но зачастую ненадежными. Поэтому существует

5 потребность в способе, который позволяет создавать ДНК матрицы с polyA/T-3' удлинениями без клонирования.

Сегмент polyA/T транскрипционной ДНК матрицы может быть получен во время ПЦР с помощью обратного праймера, содержащего хвост polyT, такой как 100T-хвост (SEQ ID NO: 29) (размер может составлять 50-5000 T (SEQ ID NO: 30)) или после ПЦР

10 любым другим способом, включая, без ограничения, лигирование ДНК или рекомбинацию *in vitro*. Поли(А) хвосты также обеспечивают стабильность РНК и уменьшают их деградацию. Как правило, длина поли(А) хвоста положительно коррелирует со стабильностью транскрибируемой РНК. В одном из вариантов осуществления поли(А) хвост находится между 100 и 5000 аденозинами (SEQ ID NO:

15 57).

Поли(А) хвосты РНК могут быть дополнительно удлинены после *in vitro* транскрипции с помощью поли(А) полимеразы, такой как полиА-полимераза *E. coli* (E-PAP). В одном из вариантов осуществления увеличение длины поли(А) хвоста от 100 нуклеотидов до 300-400 нуклеотидов (SEQ ID NO: 104) приводит к двукратному

20 увеличению эффективности трансляции РНК. Кроме того, прикрепление различных химических групп к 3'-концу может повысить стабильность мРНК. Такое прикрепление может содержать модифицированные/искусственные нуклеотиды, аптамеры и другие соединения. Например, в поли(А) хвост могут быть включены аналоги АТФ с помощью поли(А) полимеразы. Аналоги АТФ могут дополнительно повысить стабильность

25 РНК.

5'-кэп также обеспечивает стабильность молекул РНК. В одном из вариантов осуществления РНК, полученные раскрытым в настоящем описании способами, включают 5'-кэп. 5'-кэпирование можно осуществить методами, известными в данной области техники и раскрытыми в настоящем описании (Cougot, et al., Trends in Biochem.

30 Sci., 29:436-444 (2001); Stepinski, et al., RNA, 7:1468-95 (2001); Elango, et al., Biochim. Biophys. Res. Commun., 330:958-966 (2005)).

РНК, получаемые раскрытыми в настоящем описании способами, также могут содержать последовательность внутреннего сайта входа рибосомы (IRES). Последовательность IRES может представлять собой любую вирусную, хромосомную

35 или искусственно разработанную последовательность, которая инициирует кэп-зависимое связывание рибосомы с мРНК и облегчает инициацию трансляции. Могут быть включены любые растворенные вещества, подходящие для электропорации клеток, которые могут содержать факторы, способствующие клеточной проницаемости и жизнеспособности, такие как сахара, пептиды, липиды, белки, антиоксиданты и

40 поверхностно-активные вещества.

РНК может быть введена в клетки-мишени любым из нескольких различных способов, например коммерчески доступными способами, которые включают, без ограничения, электропорацию (Amaxa Nucleofector-II (Amaxa Biosystems, Cologne, Germany), (ECM 830 (BTX) (Harvard Instruments, Boston, Mass.) или Gene Pulser II (BioRad, Denver, Colo.),

45 Multiporator (Eppendorf, Hamburg Germany)), трансфекцию, опосредованную катионными липосомами, с использованием липофекции, полимерную инкапсуляцию, опосредованную пептидом трансфекцию или биолистические системы доставки частиц, такие как "генные пушки" (см., например, Nishikawa, et al. Hum Gene Ther., 12 (8): 861-70

(2001).

Невирусные способы доставки

В некоторых аспектах для доставки нуклеиновой кислоты, кодирующей раскрытый в настоящем описании CAR в клетку, ткань или субъекту могут быть использованы методы, в которых не используются вирусы.

В некоторых вариантах осуществления невирусный метод включает использование транспозона (также называемого транспонируемым элементом). В некоторых вариантах осуществления транспозон представляет собой фрагмент ДНК, который можно вставить в любое место в геноме, например фрагмент ДНК, способный к самовоспроизводству и внедрению своей копии в геном, или фрагмент ДНК, который может быть получен сплайсингом из более длинной нуклеиновой кислоты и вставлен в другое место в геноме. Например, транспозон содержит ДНК-последовательность, состоящую из инвертированных повторов, фланкирующих генов для транспонирования.

Иллюстративные способы доставки нуклеиновой кислоты с помощью транспозона включают транспозонную систему "Спящая Красавица" (SBTS) и транспозонную систему piggyBac (PB). См., например, Aronovich et al. Hum. Mol. Genet. 20.1(2011):R14-20; Singh et al. Cancer Res. 15(2008):2961-2971; Huang et al. Mol. Ther. 16(2008):580-589; Grabundzija et al. Mol. Ther. 18(2010):1200-1209; Kebriaei et al. Blood. 122.21(2013):166; Williams. Molecular Therapy 16.9(2008):1515-16; Bell et al. Nat. Protoc. 2.12(2007):3153-65; и Ding et al. Cell. 122.3(2005):473-83, каждый из которых включен в настоящее описание в виде ссылки.

SBTS включает два компонента: 1) транспозон, содержащий трансген, и 2) источник фермента транспозазы. Транспозаза может транспонировать транспозон из несущей плазмиды (или другой донорной ДНК) в ДНК-мишень, такую как хромосома/геном клетки-хозяина. Например, транспозаза связывается с несущей плазмидой/донорной ДНК, вырезает транспозон (включая трансген(трансгены)) из плазмиды и вставляет его в геном клетки-хозяина. См., например, Aronovich et al. Иллюстративные транспозоны включают транспозон на основе рТ2. См., например, Grabundzija et al. Nucleic Acids Res. 41.3(2013):1829-47; и Singh et al. Cancer Res. 68.8(2008): 2961-2971, каждый из которых включен в настоящее описание в виде ссылки. Иллюстративные транспозазы включают транспозазу типа mariner/Tc1, например транспозазу SB10 или транспозазу SB11 (гиперактивная транспозаза, которая может быть экспрессирована, например, из промотора цитомегаловируса). См., например, Aronovich et al.; Kebriaei et al.; и Grabundzija et al., каждый из которых включен в настоящее описание в виде ссылки.

Использование SBTS позволяет эффективно интегрировать и экспрессировать трансген, например нуклеиновую кислоту, кодирующую раскрытый в настоящем описании CAR. В настоящем описании приведены способы получения клетки, например Т-клетки или НК-клетки, которые стабильно экспрессируют раскрытый в настоящем описании CAR, например, с помощью транспозонной системы, такой как SBTS.

В соответствии с раскрытыми в настоящем описании способами, в некоторых вариантах осуществления в клетку (например, в Т- или НК-клетку) доставляют одну или более нуклеиновых кислот, например плазмид, содержащих компоненты SBTS. Например, нуклеиновую кислоту(кислоты) доставляют стандартными способами доставки нуклеиновой кислоты (например, с помощью плазмидной ДНК), например, раскрытыми в настоящем описании способами, например, электропорацией, трансфекцией или липофекцией. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота содержит транспозон, содержащий трансген, например нуклеиновую кислоту, кодирующую раскрытый в настоящем описании CAR. В некоторых вариантах

осуществления нуклеиновая кислота содержит транспозон, содержащий трансген (например, нуклеиновую кислоту, кодирующую раскрытый в настоящем описании CAR), а также последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую фермент транспозазу. В других вариантах осуществления предлагается система с двумя нуклеиновыми кислотами, например, с системой двух плазмид, например, где первая плазида содержит транспозон, содержащий трансген, а вторая плазида содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую фермент транспозазу. Например, первая и вторая нуклеиновые кислоты вместе доставляются в клетку-хозяина.

В некоторых вариантах осуществления создают клетки, например Т- или НК-клетки, которые экспрессируют раскрытый в настоящем описании CAR, путем вставки гена с помощью SBTS в комбинации с генетическим редактированием с помощью нуклеазы (например, нуклеаз с цинковыми пальцами (ZFN), эффекторных нуклеаз, подобных активаторам транскрипции (TALEN), системы CRISPR/Cas или хоминг-эндонуклеаз, полученных реинжинирингом мегануклеаз, созданных методами геной инженерии).

В некоторых вариантах осуществления использование невирусного метода доставки позволяет перепрограммировать клетки, например, Т- или НК-клетки, и осуществлять прямую инфузию клеток субъекту. Преимущества невирусных векторов включают, без ограничения, легкость и относительно низкую стоимость их производства в достаточных количествах, необходимых для удовлетворения популяции пациентов, стабильность во время хранения и отсутствие иммуногенности.

Конструкции нуклеиновых кислот, кодирующие CAR, например, CD19 CAR, CD20 CAR или CD22 CAR

Настоящее изобретение также относится к молекулам нуклеиновой кислоты, кодирующим одну или более раскрытых в настоящем описании конструкций CAR, например CD19 CAR, CD20 CAR или CD22 CAR. В одном из аспектов молекула нуклеиновой кислоты представлена в виде транскрипта мессенджер РНК. В одном из аспектов молекула нуклеиновой кислоты представлена в виде ДНК-конструкции.

Соответственно, в одном из аспектов изобретение относится к изолированной молекуле нуклеиновой кислоты, кодирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит связывающий домен (например, который связывается с CD19, CD20 или CD22), трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен, содержащий, например, костимулирующий сигнальный домен и/или первичный сигнальный домен, например дзета-цепь.

В одном из варианте осуществления связывающий домен представляет собой раскрытый в настоящем описании анти-CD19-связывающий домен, например, анти-CD19-связывающий домен, который содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12 и SEQ ID NO: 59, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с ними.

В одном из вариантов осуществления нуклеиновая кислота содержит нуклеиновую кислоту, кодирующую CD22, приведенную в **таблице 6А**, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с ней. В одном из вариантов осуществления нуклеиновая кислота представляет собой нуклеиновую кислоту, кодирующую аминокислотную последовательность, указанную в любой из **таблиц 6А-10В**, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с ней.

В одном из вариантов осуществления нуклеиновая кислота содержит нуклеиновую кислоту, кодирующую CD20, приведенную в **таблице 11А**, или последовательность,

имеющую 95-99% идентичности с ней. В одном из вариантов осуществления нуклеиновая кислота представляет собой нуклеиновую кислоту, кодирующую аминокислотную последовательность, указанную в любой из таблиц 11А-15В, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с ней.

- 5 В одном из вариантов осуществления молекула CAR содержит трансмембранный домен белка, выбранный из группы, состоящей из альфа-, бета- или дзета-цепи Т-клеточного рецептора, CD28, CD3-эпсилон, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 и CD154. В одном из вариантов осуществления трансмембранный домен содержит последовательность SEQ ID NO: 15
- 10 или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с ней. В вариантах осуществления анти-CD19 связывающий домен соединен с трансмембранным доменом шарнирной областью, например раскрытой в настоящем описании шарнирной областью. В одном из вариантов осуществления шарнирная область содержит SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 45 или SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 49 или последовательность, имеющую
- 15 95-99% идентичности с ней. В одном из вариантов осуществления изолированная молекула нуклеиновой кислоты дополнительно содержит последовательность, кодирующую костимулирующий домен. В одном из вариантов осуществления костимулирующий домен содержит функциональный сигнальный домен белка, выбранный из группы, состоящей из OX40, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/
- 20 CD18), ICOS (CD278) и 4-1BB (CD137). В одном из вариантов осуществления костимулирующий домен содержит функциональный сигнальный домен белка, выбранного из группы, состоящей из молекулы МНС класса I, белков рецептора TNF, иммуноглобулин-подобных белков, рецепторов цитокинов, интегринов, сигнальных молекул активации лимфоцитов (белки SLAM), активирующих рецепторов NK-клеток,
- 25 BTLA, лиганда Toll-подобного рецептора, OX40, CD1, CD4, CD27, CD28, CD30, CD40, CDS, ICAM-8, LFA-0 (CD11a/CD18), 1-0BB (CD137), B5-H1, CDS, ICAM-0, ICOS (CD278), GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS1, SLAMF6, NKp80 (KLRF0), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD2, CD6альфа, CD6бета, IL1R бета, IL1R гамма, IL6R альфа, ITGA3, VLA0, CD49a, ITGA3, IA3, CD49D, ITGA3, VLA-5, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE,
- 30 CD103, ITGAL, CD11a, LFA-0, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB9, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, NKG2C, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF3 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly7 (CD229), CD160 (BY55), PSGL0, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF7), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a и
- 35 лиганда, который специфически связывается с CD83. В одном из вариантов осуществления костимулирующий домен содержит последовательность SEQ ID NO: 16 или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с ней. В одном из вариантов осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит функциональный сигнальный домен 4-1BB и/или функциональный сигнальный домен CD3-дзета. В одном
- 40 из вариантов осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит последовательность SEQ ID NO: 16 или SEQ ID NO: 51 или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с ней, и последовательность SEQ ID NO: 17 или SEQ ID NO: 43, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с ней, где последовательности, содержащие внутриклеточный сигнальный домен, экспрессируются в одной рамке
- 45 считывания и виде одной полипептидной цепи.

В другом аспекте изобретение относится к изолированной молекуле нуклеиновой кислоты, кодирующей конструкцию CAR, содержащую лидерную последовательность с SEQ ID NO: 13, scFv-домен, имеющий последовательность, выбранную из группы,

состоящей из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12 и SEQ ID NO: 59 (или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с ними), шарнирную область SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 45 или SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 49 (или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с ними), трансмембранный домен, имеющий последовательность SEQ ID NO: 15 (или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с ней), 4-1BB костимулирующий домен, имеющий последовательность SEQ ID NO: 16 или CD-костимулирующий домен, имеющий последовательность SEQ ID NO: 51 (или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с ней) и стимулирующий домен CD3-дзета, имеющий последовательность SEQ ID NO: ID NO: 17 или SEQ ID NO: 43 (или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с ними).

В другом аспекте изобретение относится к изолированной полипептидной молекуле, кодируемой молекулой нуклеиновой кислоты. В одном из вариантов осуществления изолированная полипептидная молекула содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 59, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с ними.

В другом аспекте изобретение относится к молекуле нуклеиновой кислоты, кодирующей молекулу химерного антигенного рецептора (CAR), которая содержит анти-CD19-связывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен, содержащий стимулирующий домен, и где указанный анти-CD19 связывающий домен содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12 и SEQ ID NO: 59, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с ними.

В одном из вариантов осуществления кодируемая молекула CAR (например, CD19 CAR, CD20 CAR или CD22 CAR) дополнительно содержит последовательность, кодирующую костимулирующий домен. В одном из вариантов осуществления костимулирующий домен представляет собой функциональный сигнальный домен белка, выбранный из группы, состоящей из OX40, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278) и 4-1BB (CD137). В одном из вариантов осуществления костимулирующий домен содержит последовательность SEQ ID NO: 16.

В одном из вариантов молекула CAR содержит трансмембранный домен белка, выбранный из группы, состоящей из альфа-, бета- или дзета-цепи Т-клеточного рецептора, CD28, CD3-эпсилон, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 и CD154. В одном из вариантов осуществления трансмембранный домен содержит последовательность SEQ ID NO: 15. В одном из вариантов осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит функциональный сигнальный домен 4-1BB и функциональный сигнальный домен дзета. В одном из вариантов осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит последовательность SEQ ID NO: 16 и последовательность SEQ ID NO: 17, где последовательности, содержащие внутриклеточный сигнальный домен, экспрессируются в одной рамке считывания в виде одной полипептидной цепи. В одном из вариантов осуществления анти-CD19-связывающий домен соединен с трансмембранным доменом шарнирной областью. В одном из вариантов осуществления шарнирная область содержит SEQ ID NO: 14. В одном из вариантов осуществления шарнирная область

содержит SEQ ID NO: 45 или SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 49.

В другом аспекте изобретение относится к кодируемой молекуле CAR, содержащей лидерную последовательность с SEQ ID NO: 13, scFv-домен, имеющий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12 и SEQ ID NO: 59, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с ними, шарнирную область SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 45 или SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 49, трансмембранный домен, имеющий последовательность SEQ ID NO: 15, костимулирующий домен 4-1BB, имеющий последовательность SEQ ID NO: 16 или костимулирующий домен CD27, имеющий последовательность SEQ ID NO: 51, и CD3 дзета стимулирующий домен, имеющий последовательность SEQ ID NO: 17 или SEQ ID NO: 43. В одном из вариантов осуществления кодируемая молекула CAR содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42 и SEQ ID NO: 59, или последовательность, имеющую 95-99% идентичности с ними.

Последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующие желаемые молекулы, могут быть получены с использованием рекомбинантных методов, известных в данной области, таких как, например, скрининг библиотек в отношении клеток, экспрессирующих конкретный ген; получение гена из вектора, который, как известно, включает его; или выделение непосредственно из клеток и тканей, содержащих этот ген, используя стандартные методы. Альтернативно, представляющий интерес ген может быть синтезирован, а не клонирован.

Настоящее изобретение также предоставляет векторы, в которые вставлена ДНК по настоящему изобретению. Векторы, полученные из ретровирусов, таких как лентивирус, являются подходящими инструментами для достижения длительной трансфекции генов, поскольку они обеспечивают длительную стабильную интеграцию трансгена и его размножение в дочерних клетках. Лентивирусные векторы обладают дополнительным преимуществом по сравнению с векторами, полученными из онкоретровирусов, таких как вирусы лейкемии мыши, заключающимся в том, что они могут трансдуцировать непролиферирующие клетки, такие как гепатоциты. Другим дополнительным преимуществом является их низкая иммуногенность. Ретровирусным вектором может быть, например, гаммаретровирусный вектор. Гаммаретровирусный вектор может включать, например, промотор, упаковочный сигнал (ψ), сайт связывания праймера (PBS), один или более (например, два) длинных концевых повтора (LTR) и представляющий интерес трансген, например, ген, кодирующий CAR. У гаммаретровирусного вектора могут отсутствовать вирусные структурные гены, такие как gag, pol и env. Иллюстративные гаммаретровирусные векторы включают вирус лейкемии (MLV), вирус некроза селезенки (SFFV) и вирус миелопролиферативной саркомы (MPSV) и полученные из него векторы. Другие гаммаретровирусные векторы описаны, например, в Tobias Maetzig et al., "Gammaretroviral Vectors: Biology, Technology and Application" Viruses. 2011 Jun; 3(6): 677-713.

В другом варианте осуществления вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую желаемый CAR по изобретению, представляет собой аденовирусный вектор (A5/35). В другом варианте осуществления экспрессия нуклеиновых кислот, кодирующих CAR, может осуществляться с помощью транспозонов, таких как "Спящая Красавица", нуклеаз crispr, CAS9 и нуклеаз с цинковыми пальцами. См. ниже June et al.

2009Nature Reviews Immunology 9.10: 704-716, включенный в настоящее описание в виде ссылки.

Вектор также может включать, например, сигнальную последовательность для облегчения секреции, сигнал полиаденилирования и терминатор транскрипции (например, из гена гормона роста крупного рогатого скота (Bovine Growth Hormone, (BGH))), элемент, позволяющий эписомальную репликацию и репликацию в прокариотах (например, из SV40 и ColE1 или других, известных в данной области техники) и/или элементы, позволяющие селекцию (например, ген устойчивости к ампициллину и/или маркер зеоцина).

Вкратце, экспрессия природных или синтетических нуклеиновых кислот, кодирующих CAR, обычно происходит путем функционального связывания нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептид CAR или его части, с промотором и включения конструкции в вектор экспрессии. Векторы могут быть пригодными для репликации и интеграции в эукариотах. Типичные векторы клонирования содержат терминаторы транскрипции и трансляции, последовательности инициации и промоторы, полезные для регуляции экспрессии нужной последовательности нуклеиновой кислоты.

В некоторых аспектах экспрессирующие конструкции по настоящему изобретению также могут использоваться для иммунизации нуклеиновой кислоты и в генной терапии с использованием стандартных протоколов доставки генов. Способы доставки генов известны в данной области. См., например, патенты США 5399346, 5 580 859, 5589466, полностью включенные в настоящее описание в виде ссылки. В другом варианте осуществления изобретение относится к вектору для генной терапии.

Нуклеиновую кислоту можно клонировать в несколько типов векторов. Например, нуклеиновую кислоту можно клонировать в вектор, включающий, без ограничения, плазмиду, фagemид, производное фага, вирус животного и космиду. Векторы, представляющие особый интерес, включают векторы экспрессии, векторы репликации, векторы генерации зондов и векторы секвенирования.

Кроме того, вектор экспрессии может быть предоставлен в клетке в виде вирусного вектора. Технология вирусных векторов хорошо известна в данной области и описана, например, в Sambrook et al., 2012, MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL, volumes 1-4, Cold Spring Harbor Press, NY), а также в других руководствах по вирусологии и молекулярной биологии. Вирусы, которые полезны в качестве векторов, включают, без ограничения, ретровирусы, аденовирусы, аденоассоциированные вирусы, вирусы герпеса и лентивирусы. В общем случае, подходящий вектор содержит начало репликации, функциональной по меньшей мере в одном организме, промоторную последовательность, удобные сайты для рестрикции эндонуклеазой и один или более селективируемых маркеров (см., например, WO 01/96584, WO 01/29058 и патент США 6,326,193).

Для переноса генов в клетки млекопитающих разработан ряд вирусных систем. Например, ретровирусы являются удобной платформой для систем доставки генов. Выбранный ген может быть вставлен в вектор и упакован в ретровирусных частицах с помощью методов, известных в данной области. Рекомбинантный вирус затем может быть изолирован и доставлен в клетки субъекта либо *in vivo*, либо *ex vivo*. Ряд ретровирусных систем известен в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления используются аденовирусные векторы. Ряд аденовирусных векторов известен в данной области. В одном из вариантов осуществления используются лентивирусные векторы.

Дополнительные промоторные элементы, например энхансеры, регулируют частоту

инициации транскрипции. Как правило, они расположены в области 30-110 п.о. выше участка начала транскрипции, хотя было показано, что ряд промоторов содержит функциональные элементы ниже участка начала транскрипции. Расстояние между промоторными элементами часто является не жестко заданным, так что функция промотора сохраняется в случае инвертирования или перемещения элементов относительно друг друга. В промоторе тимидинкиназы (tk) расстояние между промоторными элементами может быть увеличено до 50 п.о. для предотвращения снижения активности. Оказалось, что в зависимости от промотора, для активации транскрипции отдельные элементы могут функционировать либо совместно, либо независимо. Иллюстративные промоторы включают IE CMV ген, промоторы EF-1 α , убиквитина С или фосфоглицерокиназы (PGK). В одном из вариантов осуществления промотор представляет собой PGK промотор, например укороченный PGK-промотор, как раскрыто в настоящем описании.

Примером промотора, который способен экспрессировать CAR-трансген в Т-клетке млекопитающих, является промотор EF1 α . Наивный EF1 α -промотор стимулирует экспрессию альфа-субъединицы комплекса фактора удлинения-1, который отвечает за ферментативную доставку аминоксил-тРНК в рибосому. EF1 α -промотор широко используется в экспрессионных плаزمиде млекопитающих и, как было показано, эффективен для обеспечения экспрессии CAR из трансгенов, клонированных в лентивирусный вектор. См., например, Milone et al., Mol. Ther. 17(8): 1453-1464 (2009). В одном из аспектов промотор EF1 α содержит последовательность, представленную как SEQ ID NO: 100.

Другим примером промотора является промотор гена немедленного раннего ответа цитомегаловируса (ЦМВ). Эта промоторная последовательность представляет собой последовательность сильного конститутивного промотора, способного стимулировать высокие уровни экспрессии любой полинуклеотидной последовательности, оперативно с ней связанной. Однако также могут быть использованы другие конститутивные промоторные последовательности, включая, без ограничения, ранний промотор вируса 40 обезьян (SV40), вирус опухоли молочной железы мыши (MMTV), промотор длинного концевой повтора (LTR) вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), MoMuLV промотор, промотор вируса птичьего лейкоза, промотор гена немедленного раннего ответа вируса Эпштейна-Барра, промотор вируса саркомы Rous, а также промоторы человеческих генов, такие как, без ограничения, промотор актина, промотор миозина, фактор удлинения-1, α -промотор, промотор гемоглобина и промотор креатинкиназы. Кроме того, изобретение не ограничено использованием конститутивных промоторов. Индуцируемые промоторы также входят в объем изобретения. Использование индуцируемого промотора обеспечивает молекулярный переключатель, способный запускать экспрессию полинуклеотидной последовательности, с которой он оперативно связан, когда такая экспрессия нужна, или отключать экспрессию, когда экспрессия нежелательна. Примеры индуцируемых промоторов включают, без ограничения, промотор металлотионина, промотор глюкокортикоидов, промотор прогестерона и промотор тетрациклина.

Другим примером промотора является промотор фосфоглицераткиназы (PGK). В вариантах осуществления может быть предпочтительным укороченный PGK-промотор (например, промотор PGK с одной или более делециями, например, делециями 1, 2, 5, 10, 100, 200, 300 или 400 нуклеотидов по сравнению с последовательностью промотора PGK дикого типа). Ниже приведены нуклеотидные последовательности иллюстративных PGK промоторов.

WT промотор PGK:

ACCCCTCTCTCCAGCCACTAAGCCAGTTGCTCCCTCGGCTGACGGCTGCACGCGA
 GGCCTCCGAACGTCTTACGCCTTGTGGCGCGCCCGTCCTTGTCCCGGGTGTGATGGC
 GGGGTGTGGGGCGGAGGGCGTGGCGGGGAAGGGCCGGCGACGAGAGCCGCGCGGG
 5 ACGACTCGTCGGCGATAACCGGTGTCGGGTAGCGCCAGCCGCGCGACGGTAACGAG
 GGACCGCGACAGGCAGACGCTCCCATGATCACTCTGCACGCCGAAGGCAAATAGTG
 CAGGCCGTGCGGCGCTTGGCGTTCCTTGGAAGGGCTGAATCCCCGCCTCGTCCTTCG
 CAGCGGCCCCCGGGTGTTCCTCATCGCCGCTTCTAGGCCCACTGCGACGCTTGCCTG
 CACTTCTTACACGCTCTGGGTCCCAGCCGCGGCGACGCAAAGGGCCTTGGTGCGGG
 10 TCTCGTCGGCGCAGGGACGCGTTTGGGTCCCGACGGAACCTTTTCCGCGTTGGGGTT
 GGGGACCATTAAGCT (SEQ ID NO: 1323)

Иллюстративные укороченные PGK промоторы:

PGK100:

ACCCCTCTCTCCAGCCACTAAGCCAGTTGCTCCCTCGGCTGACGGCTGCACGCGA
 15 GGCCTCCGAACGTCTTACGCCTTGTGGCGCGCCCGTCCTTGTCCCGGGTGTGATGGC
 GGGGTG (SEQ ID NO: 1324)

PGK200:

ACCCCTCTCTCCAGCCACTAAGCCAGTTGCTCCCTCGGCTGACGGCTGCACGCGA
 GGCCTCCGAACGTCTTACGCCTTGTGGCGCGCCCGTCCTTGTCCCGGGTGTGATGGC
 20 GGGGTGTGGGGCGGAGGGCGTGGCGGGGAAGGGCCGGCGACGAGAGCCGCGCGGG
 ACGACTCGTCGGCGATAACCGGTGTCGGGTAGCGCCAGCCGCGCGACGGTAACG
 (SEQ ID NO: 1325)

PGK300:

ACCCCTCTCTCCAGCCACTAAGCCAGTTGCTCCCTCGGCTGACGGCTGCACGCGA
 25 GGCCTCCGAACGTCTTACGCCTTGTGGCGCGCCCGTCCTTGTCCCGGGTGTGATGGC
 GGGGTGTGGGGCGGAGGGCGTGGCGGGGAAGGGCCGGCGACGAGAGCCGCGCGGG
 ACGACTCGTCGGCGATAACCGGTGTCGGGTAGCGCCAGCCGCGCGACGGTAACGAG
 GGACCGCGACAGGCAGACGCTCCCATGATCACTCTGCACGCCGAAGGCAAATAGTG
 CAGGCCGTGCGGCGCTTGGCGTTCCTTGGAAGGGCTGAATCCCCG (SEQ ID NO: 1326)

30 PGK400:

ACCCCTCTCTCCAGCCACTAAGCCAGTTGCTCCCTCGGCTGACGGCTGCACGCGA
 GGCCTCCGAACGTCTTACGCCTTGTGGCGCGCCCGTCCTTGTCCCGGGTGTGATGGC
 GGGGTGTGGGGCGGAGGGCGTGGCGGGGAAGGGCCGGCGACGAGAGCCGCGCGGG
 ACGACTCGTCGGCGATAACCGGTGTCGGGTAGCGCCAGCCGCGCGACGGTAACGAG
 35 GGACCGCGACAGGCAGACGCTCCCATGATCACTCTGCACGCCGAAGGCAAATAGTG
 CAGGCCGTGCGGCGCTTGGCGTTCCTTGGAAGGGCTGAATCCCCGCCTCGTCCTTCG
 CAGCGGCCCCCGGGTGTTCCTCATCGCCGCTTCTAGGCCCACTGCGACGCTTGCCTG
 CACTTCTTACACGCTCTGGGTCCCAGCCG (SEQ ID NO: 1327)

Вектор также может включать, например, сигнальную последовательность для
 40 облегчения секреции, сигнал полиаденилирования и терминатор транскрипции
 (например, из гена гормона роста крупного рогатого скота (Bovine Growth Hormone,
 (BGH)), элемент, позволяющий эписомальную репликацию и репликацию в прокариотах
 (например, из SV40 и ColE1 или других, известных в данной области техники) и/или
 элементы, позволяющие селекцию (например, ген устойчивости к ампициллину и/или
 45 маркер зеоцина).

Для оценки экспрессии полипептида CAR или его частей, вектор экспрессии,
 предназначенный для введения в клетку, также может содержать либо селективируемый
 маркерный ген, либо репортерный ген, либо оба гена, чтобы облегчить идентификацию

и выделение экспрессирующих клеток из популяции клеток, которые должны быть трансфицированы или инфицированы вирусными векторами. В других аспектах селективный маркер может переноситься на отдельный фрагмент ДНК и использоваться в процедуре котрансфекции. Как селективные маркеры, так и репортерные гены могут

5 быть фланкированы соответствующими регуляторными последовательностями для обеспечения экспрессии в клетках-хозяевах. Полезные селективируемые маркеры включают, например, гены, устойчивые к антибиотикам, такие как нео и т.п.

Репортерные гены используются для идентификации потенциально трансфицированных клеток и для оценки функциональности регуляторных

10 последовательностей. В общем случае, репортерный ген представляет собой ген, который не присутствует или не экспрессируется в организме или тканях реципиента и который кодирует полипептид, экспрессия которого проявляется в виде некоторых легко обнаружимых свойств, например ферментативной активности. Экспрессию репортерного гена анализируют в подходящее время после введения ДНК в клетки-

15 реципиенты. Подходящие репортерные гены могут включать гены, кодирующие люциферазу, бета-галактозидазу, хлорамфениколацетилтрансферазу, секретируемую щелочную фосфатазу или ген зеленого флуоресцентного белка (например, Ui-Tei et al., 2000 FEBS Letters 479:79-82). Подходящие системы экспрессии хорошо известны и могут быть получены известными способами или приобретены на рынке. В общем случае,

20 конструкция с минимальной 5'-фланкирующей областью, показывающая наивысший уровень экспрессии репортерного гена, идентифицируется как промотор. Такие промоторные области могут быть связаны с репортерным геном и использованы для оценки агентов на способность модулировать иницированную промотором транскрипцию.

В вариантах осуществления вектор может содержать две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих CAR, например, первый CAR, который связывается с CD19 и второй CAR, например, ингибирующий CAR или CAR, который специфически связывается со вторым антигеном, например CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a. В таких вариантах осуществления

30 две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих CAR, кодируются одной нуклеиновой молекулой в одной рамке считывания в виде одной полипептидной цепи. В этом аспекте два или более CAR могут быть, например, разделены одним или более сайтами расщепления пептидов. (например, сайт автоматического расщепления или субстрат для внутриклеточной протеазы). Примеры сайтов расщепления пептидов

35 включают следующие, в которых GSG-остатки являются необязательными:

T2A: (GSG)EGRGSLTTCGDVEENPGP (SEQ ID NO: 1328)

P2A: (GSG)ATNFSLLKQAGDVEENPGP (SEQ ID NO: 1329)

E2A: (GSG)QCTNYALLKLAGDVESNPGP (SEQ ID NO: 1330)

F2A: (GSG)VKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP (SEQ ID NO: 1331)

40 Способы введения генов в клетку и экспрессии их в этой клетке известны в данной области. Что касается вектора экспрессии, то он может быть легко введен в клетку-хозяина, например клетку млекопитающего, бактериальную, дрожжевую клетку или клетку насекомого любым способом, известным в данной области. Например, вектор экспрессии может быть перенесен в клетку-хозяина с помощью физических, химических

45 или биологических средств.

Физические способы введения полинуклеотида в клетку-хозяина включают осаждение фосфатом кальция, липофекцию, бомбардировку частицами, микроинъекцию, электропорацию и т.п. Способы получения клеток, содержащих векторы и/или

экзогенные нуклеиновые кислоты, хорошо известны в данной области. См., например, Sambrook et al., 2012, MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL, volumes 1-4, Cold Spring Harbor Press, NY). Подходящим способом введения полинуклеотида в клетку-хозяина является трансфекция с фосфатом кальция.

5 Биологические способы введения представляющего интерес полинуклеотида в клетку-хозяина включают использование ДНК и РНК-векторов. Вирусные векторы и особенно ретровирусные векторы стали наиболее широко используемым методом введения генов в клетки млекопитающих, например клетки человека. Другие вирусные векторы могут быть получены из лентивирусов, поксвирусов, вирусов простого герпеса I, аденовирусов
10 и аденоассоциированных вирусов и т.п. См., например, патенты США 5350674 и 5585362.

Химические средства для введения полинуклеотида в клетку-хозяина включают коллоидные дисперсионные системы, такие как комплексы макромолекул, нанокapsулы, микросферы, сферы и системы на основе липидов, включая эмульсии масло-в-воде, мицеллы, смешанные мицеллы и липосомы. Иллюстративной коллоидной системой
15 для использования в качестве носителя для *in vitro* и *in vivo* доставки является липосома (например, искусственная мембранная везикула). В данной области техники известны другие способы доставки целевых нуклеиновых кислот, такие как доставка полинуклеотидов с помощью целевых наночастиц или другой подходящей системы доставки субмикронного размера.

20 В случае, когда используется невирусная система доставки, иллюстративным средством доставки является липосома. Предлагается применение липидных композиций для введения нуклеиновых кислот в клетку-хозяина (*in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*). В другом аспекте нуклеиновая кислота может быть связана с липидом. Нуклеиновая кислота, связанная с липидом, может быть инкапсулирована в водную внутреннюю часть
25 липосомы, вкраплена в липидный бислой липосомы, присоединена к липосоме через связывающую молекулу, которая связана как с липосомой, так и с олигонуклеотидом, захвачена липосомой, может образовывать комплекс с липосомой, может быть диспергирована в растворе, содержащем липид, смешана с липидом, объединена с липидом, находиться в виде суспензии в липиде, находиться или образовывать комплекс
30 с мицеллой или быть связанной с липидом иным образом. Композиции, связанные с липидом, липидом/ДНК или липидом/вектором экспрессии, не ограничиваются какой-либо конкретной структурой в растворе. Например, они могут присутствовать в двухслойной структуре, в виде мицелл или иметь "разрушенную" структуру. Они также могут просто быть рассеяны в растворе, возможно, образуя агрегаты, которые не
35 являются однородными по размеру или форме. Липиды представляют собой жирные вещества, которые могут быть природными или синтетическими липидами. Например, липиды включают жирные капли, которые естественным образом встречаются в цитоплазме, а также класс соединений, которые содержат длинноцепочечные алифатические углеводороды и их производные, такие как жирные кислоты, спирты,
40 амины, аминоспирты и альдегиды.

Пригодные для использования липиды могут быть получены из коммерческих источников. Например, димиристилфосфатидилхолин ("DMPC") можно приобрести у Sigma, St. Louis, MO; дицетилфосфат ("DCP") можно приобрести в K&K Laboratories (Plainview, NY); холестерин ("Chol") можно приобрести в Calbiochem-Behring;
45 димиристилфосфатидилглицерин ("DMPG") и другие липиды могут быть приобретены в Avanti Polar Lipids, Inc. (Birmingham, AL.). Маточные растворы липидов в хлороформе или смеси хлороформ/метанол можно хранить при температуре примерно -20°C. Единственным растворителем, который используется, является хлороформ, поскольку

он испаряется легче чем метанол. "Липосома" - это общий термин, охватывающий различные одно- и многослойные липидные носители, получаемые путем формирования замкнутых липидных бислоев или агрегатов. Липосомы можно охарактеризовать как имеющие везикулярные структуры с фосфолипидной двухслойной мембраной и внутренней водной средой. Многослойные липосомы имеют несколько липидных слоев, разделенных водной средой. Они образуются спонтанно, когда фосфолипиды суспендируют в избытке водного раствора. Липидные компоненты подвергаются самоперестройке перед образованием замкнутых структур и удерживают воду и растворенные вещества между липидными бислоями (Ghosh et al., 1991 Glycobiology 5: 505-10). Однако также охвачены композиции, которые имеют структуры в растворе, отличные от нормальной везикулярной структуры. Например, липиды могут принимать мицеллярную структуру или просто существовать в виде неоднородных агрегатов липидных молекул. Также предоставляются комплексы липофектамин-нуклеиновая кислота.

Независимо от способа, используемого для введения в клетку-хозяина экзогенных нуклеиновых кислот или иного способа воздействия ингибитора по настоящему изобретению на клетку, для подтверждения наличия рекомбинантной ДНК-последовательности в клетке-хозяине можно провести множество анализов. Такие анализы включают, например, "молекулярно-биологические" анализы, хорошо известные специалистам в данной области, такие как саузерн и нозерн-блоттинг, ОТ-ПЦР и ПЦР; "биохимические" анализы, такие как определение наличия или отсутствия конкретного пептида, например, иммунологическими средствами (ELISA и вестерн-блоттинг), или анализы, раскрытые в настоящем изобретении, для идентификации агентов, входящих в объем изобретения.

Кроме того, настоящее изобретение предоставляет вектор, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую CAR. В одном из аспектов вектор CAR может быть трансформирован непосредственно в клетке, например Т-клетке. В одном из аспектов вектор представляет собой конструкцию вектора клонирования или экспрессии, например вектора, включающего, без ограничения, одну или более плазмид (например, экспрессионных плазмид, векторы клонирования, мини-колца, мини-векторы, двойные хромосомы), ретровирусный и лентивирусный вектора. В одном из аспектов вектор способен экспрессировать конструкцию CAR в Т-клетках млекопитающих. В одном из аспектов Т-клетка млекопитающего представляет собой Т-клетку человека.

Иммунные эффекторныe клетки, экспрессирующие CAR

В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет популяцию клеток, экспрессирующих CAR. В некоторых вариантах осуществления популяция клеток, экспрессирующих CAR, содержит клетку, которая экспрессирует один или более раскрытых в настоящем описании CAR. В некоторых вариантах осуществления популяция клеток, экспрессирующих CAR, включает смесь клеток, экспрессирующих разные CAR.

Например, в одном из вариантов осуществления популяция CART клеток может включать первую клетку, экспрессирующую CAR, имеющую антигенсвязывающий домен к раскрытому в настоящем описании опухолевому антигену, например CD19, и вторую клетку, экспрессирующую CAR, имеющую другой антигенсвязывающий домен, например, антигенсвязывающий домен к другому опухолевому антигену, раскрытому в настоящем описании, например, антигенсвязывающий домен к раскрытому в настоящем описании опухолевому антигену, который отличается от опухолевого антигена, связанного антигенсвязывающим доменом CAR, экспрессируемым первой

клеткой, например CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a.

В качестве другого примера, популяция клеток, экспрессирующих CAR, может включать первую клетку, экспрессирующую CAR, которая включает антигенсвязывающий домен, к раскрытому в настоящем описании опухолевому антигену, и вторую клетку, экспрессирующую CAR, которая включает антигенсвязывающий домен к мишени, отличной от раскрытого в настоящем описании опухолевого антигена. В одном из вариантов осуществления популяция клеток, экспрессирующих CAR, включает, например, первую клетку, экспрессирующую CAR, которая включает первичный внутриклеточный сигнальный домен, и вторую клетку, экспрессирующую CAR, которая включает вторичный сигнальный домен. Либо одна, либо обе клетки, экспрессирующие CAR, могут иметь укороченный PGK-промотор, например, как раскрыто в настоящем описании, функционально связанный с нуклеиновой кислотой, кодирующей CAR.

В другом из аспектов настоящее изобретение предоставляет популяцию клеток, в которой по меньшей мере одна клетка в популяции экспрессирует CAR, имеющий антигенсвязывающий домен к опухолевому антигену, раскрытому в настоящем описании, и вторую клетку, экспрессирующую другой агент, например агент, который усиливает активность клетки, экспрессирующей CAR. Клетки популяции, экспрессирующие CAR, могут иметь укороченный PGK-промотор, например, как раскрыто в настоящем описании, функционально связанный с нуклеиновой кислотой, кодирующей CAR. В одном из вариантов осуществления этот агент может представлять собой агент, который подавляет действие ингибирующей молекулы. В некоторых вариантах осуществления ингибирующие молекулы, например PD-1, могут уменьшать способность клетки, экспрессирующей CAR, стимулировать иммунный эффекторный ответ. Примеры ингибирующих молекул включают: PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, CEACAM (CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3 (CD276), B7-H4 (VTCN1), HVEM (TNFRSF14 или CD270), KIR, A2aR, MHC класса I, MHC класса II, GAL9, аденозин и TGFR (например, TGFR бета). В одном из вариантов осуществления агент, который подавляет ингибирующую молекулу, содержит первый полипептид, например ингибирующую молекулу, связанную со вторым полипептидом, который обеспечивает положительный сигнал в клетке, например, раскрытый в настоящем описании внутриклеточный сигнальный домен. В одном из вариантов осуществления агент содержит первый полипептид, например ингибирующую молекулу, такую как PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, CEACAM (например, CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 или TGFR бета или фрагмент любого из них, и второй полипептид, который является раскрытым в настоящем описании внутриклеточным сигнальным доменом (например, содержащим костимулирующий домен (например, 41BB, CD27, OX40 или CD28, например, как раскрыто в настоящем описании) и/или первичный сигнальный домен (например, раскрытый в настоящем описании сигнальный домен CD3-зета). В одном из вариантов осуществления агент содержит первый полипептид PD1 или его фрагмент и второй полипептид внутриклеточного сигнального домена, раскрытый в настоящем описании (например, раскрытый в настоящем описании сигнальный домен CD28 и/или раскрытый в настоящем описании сигнальный домен CD3-зета).

Ко-экспрессия CAR с другими молекулами или агентами

Ко-экспрессия второго CAR

В одном из аспектов раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, может дополнительно содержать второй CAR, например, второй CAR, который включает другой антигенсвязывающий домен, например, к одной и той же мишени (CD19) или другой мишени (например, CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a). В одном из вариантов осуществления второй CAR включает антигенсвязывающий домен к мишени, экспрессируемой на клетках острого миелоидного лейкоза, такой как, например, CD20, CD22, ROR1, CD10, CD33, CLL-1, CD34, CD123, FLT3, CD79b, CD179b и CD79a. В одном варианте осуществления клетка, экспрессирующая CAR, содержит первый CAR, который нацелен на первый антиген и включает внутриклеточный сигнальный домен, имеющий костимулирующий сигнальный домен, но не первичный сигнальный домен, и второй CAR, который нацелен на второй, другой антиген и включает внутриклеточный сигнальный домен, имеющий первичный сигнальный домен, но не костимулирующий сигнальный домен. Не ограничиваясь теорией, расположение костимулирующего сигнального домена, например, 4-1BB, CD28, CD27 или OX-40, в первом CAR и первичного сигнального домена, например CD3-дзета, во втором CAR может ограничить активность CAR в клетках, в которых экспрессируются обе мишени. В одном из вариантов осуществления клетка, экспрессирующая CAR, содержит первый CD19 CAR, который включает CD19-связывающий домен, трансмембранный домен и костимулирующий домен, и второй CAR, который нацелен на антиген, отличный от CD19 (например, антиген, экспрессируемый на клетках AML, например, CD22, CD20, ROR1, CD10, CD33, CLL-1, CD34, CD123, FLT3, CD79b, CD179b или CD79a) и включает антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и первичный сигнальный домен. В другом варианте осуществления клетка, экспрессирующая CAR, содержит первый CD19 CAR, который включает CD19-связывающий домен, трансмембранный домен и первичный сигнальный домен, и второй CAR, который нацелен на антиген, отличный от CD19 (например, антиген, экспрессируемый в AML-клетках, например, CD22, CD20, ROR1, CD10, CD33, CD123, CLL-1, CD34, FLT3, CD79b, CD179b или CD79a) и включает антигенсвязывающий домен к антигену, трансмембранный домен и костимулирующий сигнальный домен.

В одном из аспектов раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, может дополнительно содержать второй CAR, например, второй CAR, который включает другой антигенсвязывающий домен, например, к одной и той же мишени (например, CD19) или другой мишени (например, мишени, отличной от CD19, например к CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a). В одном из вариантов осуществления клетка, экспрессирующая CAR, содержит первый CAR, который нацелен на первый антиген и включает внутриклеточный сигнальный домен, имеющий костимулирующий сигнальный домен, но не первичный сигнальный домен, и второй CAR, который нацелен на второй, другой антиген и включает внутриклеточный сигнальный домен, имеющий первичный сигнальный домен, но не костимулирующий сигнальный домен. Расположение костимулирующего сигнального домена, например 4-1BB, CD28, CD27, OX-40 или ICOS, в первом CAR, а первичного сигнального домена, например CD3-дзета, во втором CAR может ограничить активность CAR в клетках, в которых экспрессируются обе мишени. В одном из вариантов осуществления клетка, экспрессирующая CAR, содержит первый CAR, который включает антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и костимулирующий домен, и второй CAR, который нацелен на другой антиген и включает антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и первичный сигнальный домен. В другом варианте осуществления клетка, экспрессирующая CAR, содержит первый CAR, который включает антигенсвязывающий

домен, трансмембранный домен и первичный сигнальный домен, и второй CAR, который нацелен на другой антиген и включает антигенсвязывающий домен к антигену, трансмембранный домен и костимулирующий сигнальный домен.

В одном из вариантов осуществления клетка, экспрессирующая CAR, содержит раскрытый в настоящем описании XCAR (например, CD19 CAR, CD20 CAR или CD22 CAR) и ингибирующий CAR. В одном из вариантов осуществления клетка, экспрессирующая CAR, содержит раскрытый в настоящем описании CD19 CAR и ингибирующий CAR. В одном из вариантов осуществления ингибирующий CAR содержит антигенсвязывающий домен, который связывает антиген, обнаруживаемый на нормальных клетках, но не на раковых клетках, например нормальных клетках, которые также экспрессируют CD19. В одном из вариантов осуществления ингибирующий CAR содержит антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный домен ингибирующей молекулы. Например, внутриклеточный домен ингибирующего CAR может представлять собой внутриклеточный домен PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, CEACAM (CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3 (CD276), B7-H4 (VTCN1), HVEM (TNFRSF14 или CD270), KIR, A2aR, MHC класса I, MHC класса II, GAL9, аденозин и TGFR (например, TGFR бета).

В одном из вариантов осуществления, если клетка, экспрессирующая CAR, содержит два или более разных CAR, антигенсвязывающие домены разных CAR могут быть антигенсвязывающими доменами, которые не взаимодействуют друг с другом. Например, клетка, экспрессирующая первый и второй CAR, может иметь антигенсвязывающий домен первого CAR, например, в виде фрагмента, например scFv, который не образует связи с антигенсвязывающим доменом второго CAR, например, антигенсвязывающий домен второго CAR представляет собой VHH.

Ко-экспрессия агента, который повышает активность CAR

В другом аспекте раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, может дополнительно экспрессировать другой агент, например агент, который усиливает активность или адаптивность клетки, экспрессирующей CAR.

Например, в одном из вариантов осуществления агент может быть агентом, который ингибирует молекулу, которая модулирует или регулирует, например, ингибирует функцию Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления молекула, которая модулирует или регулирует функцию Т-клеток, является ингибирующей молекулой. В некоторых вариантах осуществления ингибирующие молекулы, например PD1, могут уменьшать способность клетки, экспрессирующей CAR, стимулировать иммунный эффекторный ответ. Примеры ингибирующих молекул включают PD1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, CEACAM (например, CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3 (CD276), B7-H4 (VTCN1), HVEM (TNFRSF14 или CD270), KIR, A2aR, MHC класса I, MHC класса II, GAL9, аденозин и TGFR (например, TGFR бета).

В одном из вариантов осуществления для подавления экспрессии молекулы, которая модулирует или регулирует, например, ингибирует Т-клеточную функцию в клетке, экспрессирующей CAR, можно использовать ингибирующую нуклеиновую кислоту, например ингибирующую нуклеиновую кислоту, например, дцPHK (dsRNA), например, миPHK (siRNA) или мшPHK (shRNA), кластеризованные регулярно расположенные короткие палиндромные повторы (CRISPR), эффекторную нуклеазу, подобную активатору транскрипции (TALEN), или эндонуклеазу с цинковыми пальцами (ZFN), например, как раскрыто в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления

агент представляет собой мшРНК, например, раскрытую в настоящем описании мшРНК. В варианте осуществления агент, который модулирует или регулирует, например ингибирует, функцию Т-клеток подавляется внутри клетки, экспрессирующей CAR. Например, молекула дцРНК, которая ингибирует экспрессию молекулы, модулирующей или регулирующей, например ингибирующей, функцию Т-клеток связана с нуклеиновой кислотой, которая кодирует компонент, например, все компоненты CAR.

В одном из вариантов осуществления агент, который подавляет ингибирующую молекулу, содержит первый полипептид, например ингибирующую молекулу, связанную со вторым полипептидом, который обеспечивает положительный сигнал в клетке, например, раскрытый в настоящем описании внутриклеточный сигнальный домен. В одном из вариантов осуществления агент содержит первый полипептид, например, ингибирующую молекулу, такую как PD1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, CEACAM (например, CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3 (CD276), B7-H4 (VTCN1), HVEM (TNFRSF14 или CD270), KIR, A2aR, МНС класса I, МНС-класса II, GAL9, аденозин или TGFR (например, TGFR бета) или фрагмент любой из них (например, по меньшей мере часть внеклеточного домена любого из них), и второй полипептид, который представляет собой внутриклеточный сигнальный домен, раскрытый в настоящем описании (например, содержащий костимулирующий домен (например, 41BB, CD27 или CD28, например, как раскрыто в настоящем описании), и/или первичный сигнальный домен (например, раскрытый в настоящем описании сигнальный домен CD3-дзета). В одном из вариантов осуществления агент содержит первый полипептид PD1 или его фрагмент (например, по меньшей мере часть внеклеточного домена PD1) и второй полипептид внутриклеточного сигнального домена, раскрытого в настоящем описании (например, раскрытого в настоящем описании сигнального домен CD28 и/или раскрытого в настоящем описании сигнального домен CD3-зета). PD1 является ингибирующим элементом семейства рецепторов CD28, который также включает CD28, CTLA-4, ICOS и BTLA. PD-1 экспрессируется на активированных В-клетках, Т-клетках и миелоидных клетках (Agata et al. 1996 Int. Immunol 8:765-75). Было показано, что два лиганда для PD1, PD-L1 и PD-L2 подавляют активацию Т-клеток при связывании с PD1 (Freeman et al. 2000 J Exp Med 192:1027-34; Latchman et al. 2001 Nat Immunol 2:261-8; Carter et al. 2002 Eur J Immunol 32:634-43). PD-L1 встречается в избыточном количестве при раковых заболеваниях человека (Dong et al. 2003 J Mol Med 81:281-7; Blank et al. 2005 Cancer Immunol. Immunother 54:307-314; Konishi et al. 2004 Clin Cancer Res 10:5094). Иммунное подавление может быть отменено путем ингибирования локального взаимодействия PD1 с PD-L1.

В одном из вариантов осуществления агент включает внеклеточный домен (ECD) ингибирующей молекулы, например запрограммированной смерти 1 (Programmed Death 1 (PD1)), который может быть слит с трансмембранным доменом и внутриклеточными сигнальными доменами, такими как 41BB и CD3-дзета (также упоминаемый в настоящем описании как PD1 CAR). В одном из вариантов осуществления CAR PD1, когда используется в комбинациях с CD19 CAR, раскрытым в настоящем описании, улучшает персистенцию Т-клетки. В одном из вариантов осуществления CAR представляет собой PD1 CAR, содержащий внеклеточный домен PD1, подчеркнутый в SEQ ID NO: 121. В одном из вариантов осуществления CAR PD1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 121.

Malpvtallllplalllhaarppgwfldspdrpwnpptsfpallvvtgednatftcsfsntsesfvlnwyrmspsnqtdklaafpedrs
qpgqdcfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylclgaislapkaqikeslraelrvterraevptahpspsprpagqfqlvtttpaprrpp

tpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfp
 eeeeggcelrvkfsrsadapaykqggnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdmaeyseigm
 kgerrrgkghdglyqglstatkdydalhmqlppr (SEQ ID NO:121).

В одном из вариантов осуществления CAR PD1 содержит аминокислотную
 5 последовательность, представленную ниже (SEQ ID NO: 119).

pgwfldspdrpwnpptfspallvvtgednatftcsfntsesfvlnwyrmspsnqtdklaafpedrsqpgqdcfrvtqlpngrdf
 hmsvvrarrndsgtylclgaislapkaqikesraelrvterraevptahpspsprpagqfqlvtttpaprpptpaptiasqplslrpeacr
 aaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfp
 eeeeggcelrvkfsrsada
 paykqggnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdmaeyseigmkgerrrgkghdglyqglst
 10 atkdydalhmqlppr (SEQ ID NO:119).

В одном из вариантов осуществления агент содержит последовательность
 нуклеиновой кислоты, кодирующую PD1 CAR, например, разрытую в настоящем
 описании PD1 CAR. В одном из вариантов осуществления последовательность
 нуклеиновой кислоты PD1 CAR показана ниже, при этом PD1 ECD подчеркнута в
 15 приведенной ниже SEQ ID NO: 120

atggccctccctgtcactgcctgtcttccccctgcactcctgtctccacgccgctagaccacccggatggtttctggactctccggat
 cgcccggtggaatcccccaaccttctcaccggcactcttggtgtgactgagggcgataatgcgaccttcacgtgctcgttctccaacacctc
 cgaatcatctgtgctgaactggtaccgcatgagcccgtaaacagaccgacaagctcgccgcgttccgggaagatcggtcgcaaccgg
 gacaggattgtcggttccgcgtgactcaactgccgaatggcagagacttccacatgagcgtggtccgcgctaggcgaaacgactccggg
 20 acctacctgtgcggagccatctcgttggcgccctaaggcccaaatcaaaagagagcttgagggccgaactgagagtgaccgagcgagag
 ctgaggtgccaaactgcacatccatccccatcgctcggcctgctggggcagtttcagaccctggtcacgaccactccggcgccgcgcca
 ccgactccggcccaactatcgcgagccagccctgtcgtgagggcggaagcatgccgcctgccgcccggaggtgctgtgcataccc
 ggggattggacttcgatcgacatctacatttgggtcctctcgccggaacttggtgctgctccttctgtccctggatcacacctgtactg
 caagcgggggtcggaaaaagcttctgtacatttcaagcagcccttcatgaggcccggtgcaaacacccaggaggaggacggttgcctctg
 25 ccggttccccgaagaggaagaaggaggttgcgagctgcgctgaagtctccggagcgccgacgccccgcctataagcagggcca
 gaaccagctgtacaacgaactgaacctgggacggcggggaagagtacgatgtgctggacaagcggcgccggggacccccgaaatgg
 gcgggaagcctagaagaaagaacctcaggaaggcctgtataacgagctgcagaaggacaagatggccgagggcctactccgaaattg
 ggatgaaggagagcgccggagggggaaaggggcacgacggcctgtaccaaggactgtccaccgccaccaaggacacatagcatgc
 cctgcacatgcaggccctccccctgc (SEQ ID NO: 120).

В другом примере в одном из вариантов осуществления агент, который усиливает
 30 активность клетки, экспрессирующей CAR, может представлять собой
 костимулирующую молекулу или лиганд костимулирующей молекулы. Примеры
 костимулирующих молекул включают молекулу МНС класса I, BTLA и лиганда Toll-
 подобного рецептора, а также OX40, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18),
 35 ICOS (CD278) и 4-1BB (CD137). Другие примеры таких костимулирующих молекул
 включают CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRP1),
 NKp44, NKp30, NKp46, CD160, CD19, CD4, CD8альфа, CD8бета, IL2R бета, IL2R, IL7R
 альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d,
 ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29,
 40 ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, NKG2C, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226),
 SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229) CD160
 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1,
 CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/
 Cbp, CD19a и лиганд, который специфически связывается с CD83, например, как раскрыто
 45 в настоящем описании. Примеры лигандов костимулирующих молекул включают CD80,
 CD86, CD40L, ICOSL, CD70, OX40L, 4-1BBL, GITRL и LIGHT. В вариантах осуществления
 лиганд костимулирующей молекулы является лигандом костимулирующей молекулы,
 отличной от домена костимулирующей молекулы CAR. В вариантах осуществления

лиганд костимулирующей молекулы является лигандом костимулирующей молекулы, который является таким же, как и домен костимулирующей молекулы CAR. В одном из вариантов осуществления лиганд костимулирующей молекулы представляет собой 4-1BBL. В одном из вариантов осуществления костимулирующий лиганд представляет собой CD80 или CD86. В одном из вариантов осуществления лигандом костимулирующей молекулы является CD70. В вариантах осуществления раскрытая в настоящем описании эффекторная клетка, экспрессирующая CAR, может быть дополнительно сконструирована для экспрессии одной или более дополнительных костимулирующих молекул или лигандов костимулирующих молекул.

Ко-экспрессия CAR с рецептором хемокина

В вариантах осуществления раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, дополнительно содержит молекулу рецептора хемокина. Трансгенная экспрессия рецепторов хемокина CCR2b или CXCR2 в Т-клетках усиливает трафик в плотных опухолях, секретирующих CCL2 или CXCL1, включая меланому и нейробластому (Craddock et al., J Immunother. 2010 Oct; 33(8):780-8 и Kershaw et al., Hum Gene Ther. 2002 Nov 1; 13(16):1971-80). Таким образом, не ограничиваясь теорией, считается, что хемокиновые рецепторы, экспрессируемые в клетках, экспрессирующих CAR, которые распознают хемокины, секретируемые опухолями, например плотными опухолями, могут улучшить хоминг клетки, экспрессирующей CAR, в опухоли, способствовать инфильтрации клетки, экспрессирующей CAR, в опухоли и усиливать противоопухолевую эффективность клетки, экспрессирующей CAR. Молекула рецептора хемокина может содержать природный или рекомбинантный хемокиновый рецептор или его хемокиносвязывающий фрагмент. Молекула хемокинового рецептора, подходящая для экспрессии в раскрытой в настоящем описании клетке, экспрессирующей CAR, включает хемокиновый рецептор CXCR (например, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6 или CXCR7), хемокиновый рецептор CC (например, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 или CCR11), хемокиновый рецептор CX3C (например, CX3CR1), хемокиновый рецептор XC (например, XCR1) или его хемокин-связывающий фрагмент. В одном из вариантов осуществления молекула хемокинового рецептора, которая экспрессируется с раскрытым в настоящем описании CAR выбирается на основе хемокина(хемокинов), секретируемого опухолью. В одном из вариантов осуществления раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, дополнительно содержит, например, экспрессирует рецептор CCR2b или рецептор CXCR2. В одном из вариантов осуществления раскрытый в настоящем описании CAR и молекула хемокинового рецептора находятся на одном и том же векторе или находятся на двух разных векторах. В вариантах осуществления, где раскрытый в настоящем описании CAR и молекула хемокинового рецептора находятся на одном и том же векторе, CAR и молекула хемокинового рецептора находятся под контролем двух разных промоторов или находятся под контролем одного и того же промотора.

Зависимая от условий экспрессия агентов, улучшающих иммунный ответ

В настоящем описании также представлены композиции и способы зависимой от условий экспрессии агента, который усиливает иммунный ответ или активность раскрытой в настоящем описании клетки, экспрессирующей CAR.

В одном из аспектов настоящее раскрытие включает иммунную эффекторную клетку, которая спроектирована для конститутивной экспрессии CAR, также упоминаемый здесь как неограниченный условиями CAR. В одном из вариантов осуществления раскрытый в настоящем описании неограниченный условиями CAR содержит антигенсвязывающий домен, который связывается с ассоциированным с раком

антигеном, например CD19, CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1. В вариантах осуществления иммунная эффекторная клетка, экспрессирующая неограниченный условиями CAR, дополнительно содержит агент, экспрессируемый в определенных условиях, который усиливает терапевтическую эффективность, например

5 иммунный ответ, иммунной эффекторной клетки, экспрессирующей CAR. В таких вариантах осуществления экспрессия агента, экспрессируемого в определенных условиях, происходит при активации иммунной эффекторной клетки, экспрессирующей неограниченный условиями CAR, например, при связывании молекулы неограниченного условиями CAR с его мишенью, например ассоциированным с раком антигеном,

10 например CD19, CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1.

Агенты, улучшающие иммунный ответ, раскрытые в настоящем описании, могут быть охарактеризованы одним или более из: 1) нацеливанием или связыванием с ассоциированным с раком антигеном, отличающимся от антигена, который нацелен на неограниченный условиями CAR; 2) ингибированием экспрессии или активности

15 иммунной контрольной точки или ингибирующей молекулы; и/или 3) активацией экспрессии и/или секреции компонента, который усиливает иммунный ответ или активирует иммунную эффекторную клетку. Агент, усиливающий иммунный ответ, может быть полипептидом или нуклеиновой кислотой, например нуклеиновой кислотой, которая кодирует полипептид, усиливающий иммунный ответ. Примеры агентов,

20 экспрессируемых в определенных условиях, которые усиливают иммунный ответ, включают, помимо прочего, молекулу дополнительного CAR (называемого зависимым от условий CAR); молекулу на основе TCR (например, TCR-CAR); ингибитор иммунной контрольной точки или ингибирующую молекулу; и/или цитокин. В вариантах осуществления зависимый от условий CAR связывается с ассоциированным с раком

25 антигеном, отличающимся от антигена, который нацелен неограниченным условиями CAR. В вариантах осуществления раскрытые в настоящем описании ингибитор иммунной контрольной точки или ингибирующая молекула представляют собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, ингибирующую нуклеиновую кислоту (например, мРНК или мшРНК) или малую молекулу, которая ингибирует или снижает активность

30 иммунной контрольной точки или ингибирующей молекулы, выбранной из PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, CEACAM (например, CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3 (CD276), B7-H4 (VTCN1), HVEM (TNFRSF14 или CD270), KIR, A2aR, MHC класса I, MHC класса II, GAL9, аденозина или TGFR бета. В вариантах осуществления цитокин включает IL-2, IL-7, IL-

35 15 или IL-21 или их функциональные фрагменты или производные.

В вариантах осуществления иммунная эффекторная клетка содержит неограниченный условиями CAR и один или более зависимых от условий CAR, где зависимый от условий CAR связывается с другим ассоциированным с раком антигеном, отличным от антигена, который нацелен на неограниченный условиями CAR. В качестве примера, в одном из

40 вариантов осуществления иммунная эффекторная клетка содержит неограниченный условиями CAR, который связывается с CD19 и одним или более зависимыми от условий CAR, которые связываются с CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1, или их комбинацией. В другом варианте осуществления иммунная эффекторная клетка содержит неограниченный условиями CAR, который связывается с CD10, CD20, CD22, CD34,

45 CD123, FLT-3 или ROR1, и зависимый от условий CAR, который связывается с CD19.

Зависимая от условий экспрессия агента, который усиливает иммунный ответ при активации иммунной эффекторной клетки, экспрессирующей CAR, достигается за счет функционального связывания зависимого от активации участка контроля с агентом,

который усиливает иммунный ответ (например, с последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей такой агент). В одном из вариантов осуществления зависимый от активации участок контроля содержит промоторную последовательность, которая инициирует экспрессию, например транскрипцию, функционально связанного агента, усиливающего иммунный ответ, при активации иммунной эффекторной клетки. В одном из вариантов осуществления зависимый от активации участок контроля содержит одну или более регуляторных последовательностей (например, последовательность или участок, связывающий фактор транскрипции), которые облегчают инициирование экспрессии при активации иммунной эффекторной клетки. В вариантах осуществления зависимый от активации участок контроля содержит промоторную последовательность и/или одну или более связывающих фактор транскрипции последовательностей из промоторной или регуляторной последовательности гена, уровень экспрессии которого понижается в одном или более случаях: при активации иммунной эффекторной клетки (например, Т-клетки), дифференцировке Т-клетки, поляризации Т-клетки или развитии Т-хелперов. Примеры таких генов включают, без ограничения, NFAT (ядерный фактор активированных Т-клеток), ATF2 (фактор 2 активации транскрипции), NF-κB (ядерный фактор-κB), IL-2, IL-2 рецептор (IL-2R), IL-3, GM-CSF, IL-4, IL-10 и IFN-γ.

В одном из вариантов осуществления зависимый от активации участок контроля содержит одну или более, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или более, NFAT-связывающих последовательностей или участков. В вариантах осуществления NFAT-связывающая последовательность в промоторе содержит (5'-GGAAA-3') (SEQ ID NO: 1312), необязательно расположенную в более длинной консенсусной последовательности 5' (A/T)GGAAA(A/N)(A/T/C)N3' (SEQ ID NO: 1313). В вариантах осуществления NFAT-связывающая последовательность представляет собой κB-подобную последовательность, такую как GGGACT (SEQ ID NO: 1314). (См. Gibson et al., The Journal of Immunology, 2007, 179:3831-3840.)

В одном из вариантов осуществления зависимый от активации участок контроля дополнительно включает промотор IL-2 (или минимальный промотор IL-2), промотор IL-2R, промотор ATF2 или промотор NF-κB, или любой его функциональный фрагмент или производное. В одном из вариантов осуществления зависимый от активации участок контроля содержит одну или более NFAT-связывающих последовательностей, например 3 или 6 NFAT-связывающих последовательностей, и промотор IL-2, например, минимальный промотор IL-2. В одном из вариантов осуществления зависимый от активации участок контроля содержит последовательность AGCTTGGATCCAAGAGG AAAATTTGTTTCATACAGAAGGCGTTAAGAGGAAAATTTGTTTCATACAGAAGGCG TTAAGAGGAAAATTTGTTTCATACAGAAGGCGTTCAAGCTTGTTCGAC (SEQ ID NO: 1315).

Источники клеток

Перед размножением и генетической модификацией или другой модификацией источник клеток, например Т-клетки или природных клеток-киллеров (NK), может быть получен от субъекта. Примеры субъектов включают людей, обезьян, шимпанзе, собак, кошек, мышей, крыс и их трансгенные виды. Т-клетки могут быть получены из нескольких источников, включая моноклеарные клетки периферической крови, костный мозг, ткань лимфатических узлов, пуповинную кровь, ткань тимуса, ткань из инфицированного места, асцит, плевральный выпот, ткань селезенки и опухоли.

В некоторых аспектах настоящего раскрытия иммунные эффекторные клетки, например Т-клетки, могут быть получены из дозы крови, взятой у субъекта любым способом, известным специалисту в данной области техники, таким как сепарация

FicollTM. В одном из аспектов клетки из циркулирующей крови человека получают аферезом. Продукт афереза обычно содержит лимфоциты, включая Т-клетки, моноциты, гранулоциты, В-клетки, другие ядросодержащие белые кровяные тельца, эритроциты и тромбоциты. В одном из аспектов клетки, собранные аферезом, могут быть промыты для удаления фракции плазмы и, необязательно, для помещения клеток в соответствующий буфер или среды для последующих этапов обработки. В одном из вариантов осуществления клетки промывают забуференным фосфатом физиологическим раствором (PBS). В альтернативном варианте в промывочном растворе отсутствует кальций, и может отсутствовать магний или многие, если не все, двухвалентные катионы.

Начальные этапы активации в отсутствие кальция могут привести к усиленной активации. Специалисты в данной области легко поймут, что этап промывки может быть выполнен способами, известными специалистам в данной области, такими как метод полуавтоматического "проточного" центрифугирования (например, на клеточном процессоре Cobe 2991, Baxter CytoMate или Haemonetics Cell Saver 5) в соответствии с инструкциями производителя. После промывки клетки могут быть ресуспендированы в различных биосовместимых буферах, таких как, например, PBS без Ca и Mg, PlasmaLyte A или другом физиологическом растворе с буфером или без него. Альтернативно, нежелательные компоненты образца афереза могут быть удалены, а клетки ресуспендированы непосредственно в культуральной среде.

Признано, что в способах согласно заявке можно использовать культуральные среды, содержащие 5% или менее, например 2%, человеческой АВ-сыворотки, и известные условия и композиции для культуральных сред, например, описанные в Smith et al., "Ex vivo expansion of human T cells for adoptive immunotherapy using the novel Xeno-free CTS Immune Cell Serum Replacement" Clinical & Translational Immunology (2015) 4, e31; doi:10.1038/cti.2014.31.

В одном из аспектов Т-клетки изолируют из лимфоцитов периферической крови путем лизиса красных кровяных клеток и уменьшения количества моноцитов, например, путем центрифугирования в градиенте PERCOLLTM или путем элютриационного центрифугирования в противотоке.

Раскрытые в настоящем описании способы могут включать, например, выбор конкретной субпопуляции иммунных эффекторных клеток, например Т-клеток, которые являются популяцией, истощенной по регуляторным Т-клеткам, истощенных по CD25+ клеток, используя, например, метод отрицательного отбора, например, раскрытый в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления популяция, истощенная по регуляторным Т-клеткам, содержит менее 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% CD25+ клеток.

В одном из вариантов осуществления Т-регуляторные клетки, например CD25+ Т-клетки, удаляют из популяции с помощью анти-CD25 антитела или его фрагмента или CD25-связывающего лиганда, IL-2. В одном из вариантов осуществления анти-CD25 антитело или его фрагмент или CD25-связывающий лиганд конъюгирует с субстратом, например, с микросферой, или иным образом образуют покрытие на субстрате, например, микросфере. В одном из вариантов осуществления анти-CD25 антитело или его фрагмент конъюгирует с субстратом, как раскрыто в настоящем описании.

В одном из вариантов осуществления регуляторные клетки Т, например, CD25+ Т-клетки, удаляют из популяции с помощью реагента для истощения CD25 из MiltenylTM. В одном из вариантов осуществления отношение клеток к реагенту для истощения CD25 составляет от 10⁷ клеток на 20 мкл или 10⁷ клеток на 15 мкл, или 10⁷ клеток на

10 мкл, или 10^7 клеток на 5 мкл, 10^7 клеток на 2,5 мкл, или 10^7 клеток на 1,25 мкл. В одном из вариантов осуществления, например, для Т-регуляторных клеток, используется, например уровень истощения по CD25+, более 500 миллионов клеток/мл. В другом аспекте используется концентрация клеток 600, 700, 800 или 900 миллионов клеток/мл.

В одном из вариантов осуществления популяция иммунных эффекторных клеток, подлежащая истощению, включает примерно 6×10^9 CD25+ Т-клеток. В других аспектах популяция иммунных эффекторных клеток, подлежащая истощению, включает примерно от 1×10^9 до 1×10^{10} CD25+ Т-клеток и любое целое значение между ними. В одном из вариантов осуществления полученная популяция, истощенная по регуляторным Т-клеткам, имеет 2×10^9 регуляторных Т-клеток, например CD25+ клеток или менее (например, 1×10^9 , 5×10^8 , 1×10^8 , 5×10^7 , 1×10^7 или менее CD25+ клеток).

В одном из вариантов осуществления регуляторные клетки Т, например клетки CD25+, удаляют из популяции с помощью системы CliniMAC, используя набор колонок для истощения, таких как, например, колонки 162-01. В одном из вариантов осуществления систему CliniMAC запускают с установкой для истощения, например, DEPLETION2.1.

Не ограничиваясь конкретной теорией, снижение уровня отрицательных регуляторов иммунных клеток (например, уменьшение количества нежелательных иммунных клеток, например клеток T_{REG}), у субъекта перед аферезом или во время изготовления продукта клеток, экспрессирующих CAR, значительно снижает риск рецидива у субъекта. Например, в данной области техники известны способы истощения T_{REG} клеток.

Способы уменьшения количества T_{REG} клеток включают, без ограничения, циклофосфамид, анти-GITR антитело (раскрытое в настоящем описании анти-GITR антитело), CD25-истощение, ингибитор mTOR и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления способы изготовления содержат уменьшение количества (например, истощение) T_{REG} клеток перед получением клетки, экспрессирующей CAR. Например, способы изготовления включают контактирование образца, например образца афереза, с анти-GITR антителом и/или анти-CD25 антителом (или его фрагментом или CD25-связывающим лигандом), например, для истощения T_{REG} клеток перед получением клетки, экспрессирующей CAR (например, Т-клетки, NK-клетки).

Не ограничиваясь определенной теорией, снижение уровня отрицательных регуляторов иммунных клеток (например, уменьшение количества нежелательных иммунных клеток, например клеток T_{REG}), у субъекта перед аферезом или во время изготовления продукта клеток, экспрессирующих CAR, может уменьшить риск возврата уровня T_{REG}. В одном из вариантов осуществления субъект предварительно получает одну или более видов терапии, которые уменьшают количество T_{REG} клеток до сбора клеток для производства продукта клеток, экспрессирующих CAR, тем самым снижая риск рецидива у субъекта после лечения клетками, экспрессирующими CAR. В одном из вариантов осуществления способы уменьшения количества T_{REG} клеток включают, без ограничения, введение субъекту одного или более из: циклофосфамида, анти-GITR антитела, агента CD25-истощения или их комбинации. В одном из вариантов осуществления способы уменьшения количества T_{REG} клеток включают, без ограничения, введение субъекту одного или более из: циклофосфамида, анти-GITR

антитела, агента CD25-истощения, ингибитора mTOR или их комбинации. Введение одного или более из: циклофосфамида, анти-GITR антитела, агента CD25-истощения или их комбинации может происходить до, во время или после инфузии продукта клеток, экспрессирующих CAR. Введение одного или более из: циклофосфамида, анти-GITR антител, агента CD25-истощения, ингибитора mTOR или их комбинации может происходить до, во время или после инфузии продукта клеток, экспрессирующих CAR.

В некоторых вариантах осуществления способы изготовления содержат уменьшение количества (например, истощение) T_{REG} клеток до получения клетки, экспрессирующей CAR. Например, способы изготовления включают контактирование образца, например образца афереза, с анти-GITR антителом и/или анти-CD25 антителом (или его фрагментом или CD25-связывающим лигандом), например, для истощения T_{REG} клеток перед получением клетки, экспрессирующей CAR (например, Т-клеток, НК-клеток).

В одном из вариантов осуществления субъект предварительно получает одну или более видов терапии, которые уменьшают количество T_{REG} клеток до сбора клеток для изготовления продукта клеток, экспрессирующих CAR, тем самым снижая риск рецидива у субъекта после лечения клетками, экспрессирующими CAR. В одном из вариантов осуществления способы уменьшения количества T_{REG}-клеток включают, без ограничения, введение субъекту одного или более из: циклофосфамида, анти-GITR антитела, агента CD25-истощения или их комбинации. Введение одного или более из: циклофосфамида, анти-GITR антитела, агента CD25-истощения или их комбинации может происходить до, во время или после инфузии продукта клеток, экспрессирующих CAR.

В одном из вариантов осуществления субъект предварительно получает циклофосфамид перед сбором клеток для изготовления продукта клеток, экспрессирующих CAR, таким образом уменьшая риск рецидива у субъекта после лечения клетками, экспрессирующими CAR. В одном из вариантов осуществления субъект предварительно получает анти-GITR антитело перед сбором клеток для изготовления продукта клеток, экспрессирующих CAR, таким образом уменьшая риск рецидива у субъекта после лечения клетками, экспрессирующими CAR.

В одном из вариантов осуществления популяция клеток, подлежащих удалению, не является ни регуляторными Т-клетками, ни опухолевыми клетками, а клетками, которые иным образом оказывают негативный эффект на размножение и/или функцию CART клеток, например клетки, экспрессирующие CD14, CD11b, CD33, CD15 или другие маркеры, экспрессируемые потенциально иммунными супрессорными клетками. В одном из вариантов осуществления предполагается, что такие клетки подлежат удалению одновременно с регуляторными Т-клетками и/или опухолевыми клетками либо после указанного истощения, либо в другом порядке.

Раскрытые в настоящем описании способы могут включать более одного этапа выбора, например, более чем один этап истощения. Может быть выполнено обогащение популяции Т-клеток путем отрицательной селекции, например, с использованием комбинации антител, направленных на поверхностные маркеры, уникальные для клеток, подвергаемых отрицательной селекции. Одним из способов является сортировка и/или селекция клеток с помощью отрицательной магнитной иммуноадгезии или проточной цитометрии, в которой используется коктейль моноклональных антител, направленных на маркеры клеточной поверхности, присутствующие на клетках, в отношении которых проводится отрицательная селекция. Например, для обогащения клеток CD4+ методом отрицательной селекции, коктейль моноклональных антител может включать антитела

к CD14, CD20, CD11b, CD16, HLA-DR и CD8.

Раскрытые в настоящем описании способы также могут включать удаление клеток из популяции, которые экспрессируют опухолевый антиген, например опухолевый антиген, который не содержит CD25, например CD19, CD30, CD38, CD123, CD20, CD14 или CD11b, получая таким образом популяцию, истощенную по Т регуляторным клеткам, например истощенную по CD25+, и клеток, истощенных по опухолевому антигену, которые пригодны для экспрессии CAR, например раскрытом в настоящем описании CAR. В одном из вариантов осуществления клетки, экспрессирующие опухолевые антигены, удаляют одновременно с регуляторными Т-клетками, например с CD25+ клетками. Например, анти-CD25 антитело или его фрагмент и антитело к опухолевому антигену или его фрагмент могут быть прикреплены к одному и тому же субстрату, например микросфере, который может быть использован для удаления клеток или анти-CD25 антитела или его фрагмента, или антитело к опухолевому антигену или его фрагмент могут быть прикреплены к отдельным микросферам, смесь которых может быть использована для удаления клеток. В других вариантах осуществления удаление регуляторных Т-клеток, например CD25+ клеток, и удаление клеток, экспрессирующих опухолевые антигены, осуществляют последовательно, но также можно осуществлять, например, в любом порядке.

Также представлены способы, которые включают удаление клеток из популяции, которые экспрессируют ингибитор контрольной точки, например раскрытый в настоящем описании ингибитор контрольной точки, например одну или более клеток из PD1+, LAG3+ и TIM3+, тем самым обеспечивая популяцию истощенных регуляторных Т-клеток, например, истощенных по CD25+ клеток, и истощенных по ингибиторам контрольной точки клеткам, например, истощенных по PD1+, LAG3+ и/или TIM3+ клеток. Иллюстративные ингибиторы контрольных точек включают PD1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, CEACAM (например, CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3 (CD276), B7-H4 (VTCN1), HVEM (TNFRSF14 или CD270), KIR, A2aR, МНС класса I, МНС класса II, GAL9, аденозин и TGFR (например, TGFR бета), например, как раскрыто в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления клетки, экспрессирующие контрольную точку, удаляют одновременно с регуляторными Т-клетками, например, с CD25+ клетками. Например, анти-CD25 антитело или его фрагмент и антитело к ингибитору контрольной точки или его фрагмент могут быть присоединены к одной и той же микросфере, которая может быть использована для удаления клеток, или анти-CD25 антитело или его фрагмент и антитело к ингибитору контрольной точки или его фрагмент могут быть прикреплены к отдельным микросферам, смесь которых может быть использована для удаления клеток. В других вариантах осуществления удаление регуляторных Т-клеток, например CD25+ клеток, и удаление клеток, экспрессирующих контрольную точку, осуществляют последовательно, но также можно осуществлять, например, в любом порядке.

Раскрытые в настоящем описании способы могут включать этап положительной селекции. Например, Т-клетки могут быть изолированы путем инкубации с анти-CD3/анти-CD28 (например, 3×28) конъюгированными микросферами, такими как DYNABEADS® M-450 CD3/CD28 Т, в течение периода времени, достаточного для положительной селекции требуемых Т-клеток. В одном из аспектов период времени составляет примерно 30 минут. В другом аспекте период времени составляет от 30 минут до 36 часов или более и все целые значения между ними. В следующем аспекте период времени составляет по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 часов. В другом аспекте

период времени составляет от 10 до 24 часов. В одном из аспектов период инкубации составляет 24 часа. Для выделения Т-клеток могут быть использованы более длительные периоды инкубации в любой из ситуаций, когда количество Т-клеток мало по сравнению с другими типами клеток, такой как при выделении опухолевых инфильтрирующих лимфоцитов (TIL) из опухолевой ткани или получении у лиц с ослабленным иммунитетом. Кроме того, использование более длительных периодов инкубации может повысить эффективность захвата CD8+ Т-клеток. Таким образом, путем простого укорачивания или удлинения времени, в течение которого Т-клетки могут связываться с CD3/CD28 микросферами, и/или путем увеличения или уменьшения отношения микросфер к Т-клеткам (как далее раскрыто в настоящем описании) при закладке культуры или в другие моменты времени этого процесса можно выбрать положительные или отрицательные субпопуляции Т-клеток. Кроме того, путем увеличения или уменьшения отношения анти-CD3 и/или анти-CD28 антител к микросферам или другой поверхности при закладке культуры или в другие моменты времени этого процесса можно выбрать положительные или отрицательные субпопуляции Т-клеток.

В одном из вариантов осуществления может быть выбрана популяция Т-клеток, которая экспрессирует одну или более из: IFN- γ , TNF α , IL-17A, IL-2, IL-3, IL-4, GM-CSF, IL-10, IL-13, гранзим В и перфорин или другие подходящие молекулы, например, другие цитокины. Способы скрининга клеток в отношении экспрессии можно определить, например, способами, описанными в РСТ публикации WO 2013/126712.

Для выделения требуемой популяции клеток путем положительной или отрицательной селекции можно изменять концентрацию клеток и величину поверхности (например, количество частиц, таких как микросферы). В некоторых аспектах может оказаться желательным значительное уменьшение объема, в котором микросферы и клетки смешивают вместе (например, путем увеличения концентрации клеток), что обеспечит максимальный контакт клеток с микросферами. Например, в одном из аспектов используется концентрация, равная примерно 10 миллиардов клеток/мл, 9 миллиардов клеток/мл, 8 миллиардов клеток/мл, 7 миллиардов клеток/мл, 6 миллиардов клеток/мл или 5 миллиардов клеток/мл. В одном из аспектов используется концентрация 1 миллиард клеток/мл. В одном из аспектов используется концентрация клеток, равная 75, 80, 85, 90, 95 или 100 миллионам клеток/мл. В других аспектах можно использовать концентрации 125 или 150 миллионов клеток/мл.

Использование высоких концентраций может привести к увеличению выхода клеток, активации клеток и размножению клеток. Кроме того, использование высоких концентраций клеток позволяет более эффективно захватывать клетки, которые могут слабо экспрессировать целевые антигены, такие как CD28-отрицательные Т-клетки, или из образцов, в которых присутствует большое количество опухолевых клеток (например, лейкомиическая кровь, опухолевая ткань и т.д.). Такие популяции клеток могут иметь терапевтическую ценность, и их получение было бы желательным.

Например, использование высокой концентрации клеток позволяет более эффективно отбирать CD8+ Т-клетки, которые обычно имеют более слабую экспрессию CD28.

В родственном аспекте может быть желательным использование более низких концентраций клеток. При сильном разбавлении смеси Т-клеток и поверхности (например, частиц, таких как микросферы) взаимодействие между частицами и клетками сводится к минимуму. Это позволяет отбирать клетки, которые экспрессируют большое количество требуемых антигенов, связанных с частицами. Например, в разбавленных концентрациях CD4+ Т-клетки экспрессируют более высокие уровни CD28 и более эффективно захватываются, чем CD8+ Т-клетки. В одном из аспектов концентрация

используемых клеток составляет 5×10^6 /мл. В других аспектах используемая концентрация может составлять от примерно 1×10^5 /мл до 1×10^6 /мл и любое целое значение между ними.

В других аспектах клетки могут быть инкубированы на ротационном шейкере в течение различных периодов времени с изменяющимися скоростями при 2-10°C или при комнатной температуре.

Т-клетки для стимуляции также могут быть заморожены после этапа промывки. Не ограничиваясь теорией, замораживание и последующее оттаивание обеспечивают более однородный продукт за счет удаления гранулоцитов и в некоторой степени моноцитов из популяции клеток. После этапа промывки, на котором удаляется плазма и тромбоциты, клетки могут быть суспендированы в замороженном растворе. Хотя многие растворы и параметры для замораживания известны в данной области и будут полезны в этом контексте, один из способов включает использование PBS, содержащий 20% ДМСО и 8% человеческого сывороточного альбумина, или культуральную среду, содержащую 10% декстрана 40 и 5% декстрозы, 20% сывороточного альбумина человека и 7,5% ДМСО, или 31,25% плазмалита-А, 31,25% 5% раствора декстрозы, 0,45% NaCl, 10% декстрана 40 и 5% декстрозы, 20% сывороточного альбумина человека и 7,5% ДМСО или других сред, подходящих для заморозки клеток, например Hespán и PlasmaLyte A; затем клетки замораживают до -80°C со скоростью 1° в минуту и хранят в паровой фазе в резервуаре для хранения в жидком азоте. Могут использоваться другие методы контролируемого замораживания, а также неконтролируемого замораживания сразу при -20°C или в жидком азоте.

В некоторых аспектах криоконсервированные клетки оттаивают и промывают, как раскрыто в настоящем описании, и оставляют на один час при комнатной температуре перед активацией способом по настоящему изобретению.

В контексте изобретения также предполагается сбор образцов крови или продукта афереза у субъекта заранее за некоторый период времени до того, как могут понадобиться размноженные клетки, как раскрыто в настоящем описании. Таким образом, источник предназначенных для размножения клеток и нужные клетки, например Т-клетки, раскрытые в настоящем описании, выделенные и замороженные для последующего использования в терапии иммунными эффекторными клетками любого количества заболеваний или состояний, которые можно улучшить с помощью терапии иммунными эффекторными клетками, можно собирать в любой необходимый момент времени. В одном из аспектов образец крови или аферез берут как правило у здорового субъекта. В некоторых аспектах образец крови или аферез берут как правило у здорового субъекта, который подвержен риску развития заболевания, но у которого заболевание еще не развилось; представляющие интерес клетки выделяют и замораживают для последующего использования. В некоторых аспектах Т-клетки могут быть размножены, заморожены и использованы позже. В некоторых аспектах образцы берут у пациента в ближайшее время после диагностики конкретного заболевания, указанного в настоящем описании, но перед проведением любого лечения. В другом аспекте клетки выделяют из полученного от субъекта образца крови или афереза перед проведением любого количества соответствующих способов лечения, включая, без ограничения, лечение такими агентами, как натализумаб, эфализумаб, противовирусные агенты, химиотерапия, радиотерапия, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин, азатиоприн, метотрексат, микофенолят и FK506, антитела или другие иммуноаблативные агенты, такие как CAMPATH, анти-CD3 антитела, цитоксан, флударабин, циклоспорин, FK506, рапамицин, микофенольная кислота, стероиды,

FR901228 и облучение.

В следующем аспекте настоящего изобретения Т-клетки получают от пациента непосредственно после лечения, после которого субъект имеет функциональные Т-клетки. В связи с этим было обнаружено, что после получения некоторых видов лечения рака, в частности, лечения препаратами, которые повреждают иммунную систему, вскоре после лечения, в тот период, когда пациенты обычно восстанавливаются после лечения, качество полученных Т-клеток может быть оптимальным или улучшенным в отношении их способности к *ex vivo* размножению. Аналогично, после *ex vivo* обработки раскрытыми в настоящем описании способами эти клетки могут находиться в состоянии, которое является предпочтительным для более быстрого их приживления и размножения *in vivo*. Таким образом, в контексте настоящего изобретения клетки крови, включая Т-клетки, дендритные клетки или другие клетки гемопоэтической линии, предпочтительнее собирать во время этой фазы восстановления. Кроме того, в некоторых аспектах могут быть использованы схемы мобилизации (например, мобилизация с GM-CSF) и кондиционирующие схемы для создания у субъекта условий, которые способствуют репопуляции, рециркуляции, регенерации и/или размножению конкретных типов клеток, особенно в течение определенного периода времени после лечения. Иллюстративные типы клеток включают Т-клетки, В-клетки, дендритные клетки и другие клетки иммунной системы.

В одном из вариантов осуществления иммунные эффекторный клетки, экспрессирующие молекулу CAR, например раскрытую в настоящем описании молекулу CAR, получают от субъекта, который получил низкую иммуностимулирующую дозу ингибитора mTOR. В одном из вариантов осуществления популяцию иммунных эффекторных клеток, например Т-клеток, созданную для экспрессии CAR, собирают через определенный промежуток времени или после введения низкой иммуностимулирующей дозы ингибитора mTOR, достаточных для по меньшей мере временного повышения уровня PD1-отрицательных иммунных эффекторных клеток, например Т-клеток, или отношения PD1-отрицательных иммунных эффекторных клеток, например Т-клеток, к PD1-положительным иммунным эффекторным клеткам, например Т-клеткам, у субъекта или полученным от субъекта.

В других вариантах осуществления популяция иммунных эффекторных клеток, например Т-клеток, которые были или будут созданы для экспрессии CAR, может быть обработана *ex vivo* путем приведения клеток в контакт с количеством ингибитора mTOR, которое увеличивает количество PD1-отрицательных иммунных эффекторных клеток, например Т-клеток, или увеличивает отношение PD1-отрицательных иммунных эффекторных клеток, например Т-клеток, к PD1-положительным иммунным эффекторным клеткам, например Т-клеткам.

В одном из вариантов осуществления популяция Т-клеток является дефицитной по диацилглицерин-киназе (DGK). DGK-дефицитные клетки включают клетки, которые не экспрессируют РНК или белок DGK или имеют пониженную или подавленную активность DGK. DGK-дефицитные клетки могут быть получены генетическими методами, например, введением РНК-интерферирующих агентов, например, миРНК, мшРНК, микроРНК (miRNA), для уменьшения или предотвращения экспрессии DGK. Альтернативно, DGK-дефицитные клетки могут быть получены обработкой раскрытыми в настоящем описании ингибиторами DGK.

В одном из вариантов осуществления популяция Т-клеток является дефицитной по Ikaros. Ikaros-дефицитные клетки включают клетки, которые не экспрессируют РНК или белок Ikaros, или уменьшают или подавляют активность Ikaros, причем Ikaros-

дефицитные клетки могут быть получены генетическими методами, например, путем введения РНК-интерферирующих агентов, например, миРНК, мшРНК, микроРНК, для уменьшения или предотвращения экспрессии Ikaros. Альтернативно, Ikaros-дефицитные клетки могут быть получены обработкой ингибиторами Ikaros, например, леналидомидом.

В вариантах осуществления популяция Т-клеток является дефицитной по DGK и дефицитной по Ikaros, например, если она не экспрессирует DGK и Ikaros, или уменьшает или подавляет активность DGK и Ikaros. Такие клетки, дефицитные по DGK и Ikaros, могут быть получены любым из раскрытых в настоящем описании способов.

В одном из вариантов осуществления НК-клетки получают от субъекта. В другом варианте осуществления НК-клетки представляют собой линию НК-клеток, например клеточную линию NK-92 (Conkwest).

Аллогенный CAR

В вариантах осуществления, раскрытых в настоящем описании, иммунная эффекторная клетка может быть аллогенной иммунной эффекторной клеткой, например Т-клеткой или НК-клеткой. Например, клетка может быть аллогенной Т-клеткой, например аллогенной Т-клеткой, не способной экспрессировать функциональный Т-клеточный рецептор (TCR) и/или лейкоцитарный антиген (HLA) человека, например, HLA класса I и/или HLA класса II.

АТ-клетка, в которой отсутствует функциональный TCR, может быть, например, сконструирована таким образом, чтобы она не экспрессировала никакой функциональный TCR на своей поверхности, сконструирована таким образом, чтобы она не экспрессировала одну или более субъединиц, которые содержат функциональный TCR (например, сконструирована таким образом, чтобы она не экспрессировала (или не имела пониженного уровня экспрессии) TCR-альфа, TCR-бета, TCR-гамма, TCR-дельта, TCR-эпсилон и/или TCR-дзета) или сконструирована таким образом, чтобы она продуцировала очень малое количество функционального TCR на своей поверхности (например, сконструирована таким образом, чтобы она не экспрессировала (или имела пониженный уровень экспрессии) TCR-альфа, TCR-бета, TCR-гамма, TCR-дельта, TCR-эпсилон и/или TCR-дзета). Альтернативно, Т-клетка может экспрессировать по существу дефектный TCR, например, в результате экспрессии мутированных или укороченных форм одной или более субъединиц TCR. Термин "по существу дефектный TCR" означает, что этот TCR не будет вызывать неблагоприятную иммунную реакцию у хозяина.

Раскрытая в настоящем описании АТ клетка может быть, например, сконструирована таким образом, чтобы она не экспрессировала функциональный HLA на своей поверхности. Например, раскрытая в настоящем описании Т-клетка может быть сконструирована таким образом, чтобы была снижена экспрессия HLA на клеточной поверхности, например HLA класса I и/или HLA класса II уменьшилось. В некоторых вариантах осуществления подавление HLA может быть достигнуто путем уменьшения или полного подавления экспрессии бета-2 микроглобулина (B2M).

В некоторых вариантах осуществления Т-клетка может не иметь функциональный TCR и функциональный HLA, например HLA класса I и/или HLA класса II.

Модифицированные Т-клетки, которые не способны экспрессировать функциональный TCR и/или HLA, могут быть получены любыми подходящими средствами, включая методы нокаута или нокдауна экспрессии одной или более субъединиц TCR или HLA. Например, нокдаун TCR и/или HLA в Т-клетке возможен благодаря использованию миРНК, мшРНК, регулярно расположенных группами коротких палиндромных повторов (CRISPR), эффекторной нуклеазы, действующей

подобно транскрипционным активаторам (TALEN), или эндонуклеазы с цинковыми пальцами (ZFN).

В некоторых вариантах осуществления аллогенная клетка может представлять собой клетку, которая не экспрессирует или экспрессирует низкие уровни ингибирующей молекулы, например клетку, сконструированную любым раскрытым в настоящем описании способом. Например, клетка может быть клеткой, которая не экспрессирует или экспрессирует низкие уровни ингибирующей молекулы, например, которая может уменьшить способность клетки, экспрессирующей CAR, формировать эффекторный иммунный ответ. Примеры ингибирующих молекул включают PD1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, CEACAM (например, CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3 (CD276), B7-H4 (VTCN1), HVEM (TNFRSF14 или CD270), KIR, A2aR, МНС класса I, МНС класса II, GAL9, аденозин и TGFR (например, TGFR бета). Подавление ингибирующей молекулы, например, путем подавления на уровне ДНК, РНК или белка, может оптимизировать функционирование клеток, экспрессирующих CAR. В вариантах осуществления можно использовать ингибирующую нуклеиновую кислоту, например ингибирующую нуклеиновую кислоту, например, дцРНК, например, миРНК или мшРНК, регулярно расположенные группами короткие палиндромные повторы (CRISPR), эффекторную нуклеазу, действующую подобно транскрипционным активаторам (TALEN), или эндонуклеазу с цинковыми пальцами (ZFN), например раскрытые в настоящем описании.

миРНК и мшРНК для ингибирования TCR или HLA

В некоторых вариантах осуществления экспрессию TCR и/или экспрессию HLA можно подавлять в Т-клетке с помощью миРНК или мшРНК, которая нацелена на нуклеиновую кислоту, кодирующую TCR и/или HLA, и/или раскрытой в настоящем описании ингибирующей молекулы (например, PD1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, CEACAM (например, CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3 (CD276) B7-H4 (VTCN1), HVEM (TNFRSF14 или CD270), KIR, A2aR, МНС класса I, МНС класса II, GAL9, аденозин и TGFR-бета).

Системы экспрессии на основе миРНК и мшРНК и иллюстративные мшРНК описаны, например, в параграфах 649 и 650 международной заявки WO2015/142675, поданной 13 марта 2015 г., которая включена в настоящее описание полностью в виде ссылки.

CRISPR для ингибирования TCR или HLA

"CRISPR" или "CRISPR для TCR и/или HLA" или "CRISPR для ингибирования TCR и/или HLA", как используется в настоящем описании, относится к набору регулярно расположенных группами коротких палиндромных повторов или к системе, содержащей такой набор повторов. "Cas", как используется в настоящем описании, относится к CRISPR-ассоциированному белку. Система "CRISPR/Cas" относится к системе, полученной из CRISPR и Cas, которая может быть использована для сайленсинга или мутации гена TCR и/или HLA и/или ингибирующей молекулы, раскрытой в настоящем описании (например, PD1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, CEACAM (например, CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3 (CD276), B7-H4 (VTCN1), HVEM (TNFRSF14 или CD270), KIR, A2aR, МНС класса I, МНС класса II, GAL9, аденозин и TGFR бета).

Система CRISPR/Cas и ее использование описаны, например, в параграфах 651-658 международной заявки WO 02015/142675, поданной 13 марта 2015 года, которая включена в настоящее описание полностью в виде ссылки.

TALEN для ингибирования TCR и/или HLA

"TALEN" или "TALEN для HLA и/или TCR" или "TALEN для ингибирования HLA и/или TCR", как используется в настоящем описании, относится к системе, содержащей

или TCR" относится к эффекторной нуклеазе, действующей подобно транскрипционным активаторам, которая может быть использована для редактирования HLA и/или TCR-гена и/или ингибирующей молекулы, раскрытой в настоящем описании (например, PD1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, CEACAM (например, CEACAM-1, CEACAM-3 и/или

5 CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3 (CD276), B7-H4 (VTCN1), HVEM (TNFRSF14 или CD270), KIR, A2aR, MHC класса I, MHC класса II, GAL9, аденозин и TGFR бета).

TALEN, TALE и их использование описаны, например, в параграфах 659-665 международной заявки WO 02015/142675, поданной 13 марта 2015 года, которая

10 полностью включена в настоящее описание в виде ссылки.

Нуклеаза с цинковыми пальцами для ингибирования HLA и/или TCR

"ZFN" или "нуклеаза с цинковыми пальцами" или "ZFN для HLA и/или TCR" или "ZFN для ингибирования HLA и/или TCR" относятся к нуклеазе с цинковыми пальцами, искусственной нуклеазе, которая может быть использована для редактирования HLA

15 и/или TCR-гена, и/или ингибирующей молекулы, раскрытой в настоящем описании (например, PD1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, CEACAM (например, CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3 (CD276), B7-H4 (VTCN1), HVEM (TNFRSF14 или CD270), KIR, A2aR, MHC класса I, MHC класса II, GAL9, аденозин и TGFR-бета).

ZFN и их использование описаны, например, в параграфах 666-671 международной заявки WO2015/142675, поданной 13 марта 2015 г., которая полностью включена в

20 настоящее описание в виде ссылки.

Экспрессия теломеразы

Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, в некоторых вариантах

25 осуществления терапевтическая Т-клетка персистирует в организме пациента в течение короткого промежутка времени из-за укороченных теломер в Т-клетке; соответственно, трансфекция геном теломеразы может удлинять теломеры Т-клетки и увеличивать время персистирования Т-клеток у пациента. См. Carl June, "Adoptive T cell therapy for cancer in the Clinic", Journal of Clinical Investigation, 117: 1466-1476 (2007). Таким образом,

30 в одном из вариантов осуществления иммунная эффекторная клетка, например Т-клетка, эктопически экспрессирует субъединицу теломеразы, например каталитическую субъединицу теломеразы, например TERT, например, hTERT. В некоторых аспектах в настоящем раскрытии представлен способ получения клетки, экспрессирующей CAR, включающий контактирование клетки с нуклеиновой кислотой, кодирующей

35 субъединицу теломеразы, например каталитическую субъединицу теломеразы, например TERT, например, hTERT. Клетка может контактировать с нуклеиновой кислотой до, одновременно или после контактирования с конструкцией, кодирующей CAR.

В одном из аспектов в настоящем раскрытии представлен способ получения популяции иммунных эффекторных клеток (например, Т-клеток или НК-клеток). В

40 одном из вариантов осуществления способ включает: предоставление популяции иммунных эффекторных клеток (например, Т-клеток или НК-клеток), контактирование популяции иммунных эффекторных клеток с нуклеиновой кислотой, кодирующей CAR; и контактирование популяции иммунных эффекторных клеток с нуклеиновой кислотой, кодирующей субъединицу теломеразы, например, hTERT, в условиях, которые

45 обеспечивают экспрессию CAR и теломеразы.

В одном из вариантов осуществления нуклеиновая кислота, кодирующая субъединицу теломеразы, представляет собой ДНК. В одном из вариантов осуществления нуклеиновая кислота, кодирующая субъединицу теломеразы, содержит промотор,

способный стимулировать экспрессию субъединицы теломеразы.

В одном из вариантов осуществления hTERT имеет аминокислотную последовательность из GenBank Protein под номером доступа ID AAC51724.1 (Meyerson et al., "hEST2, the Putative Human Telomerase Catalytic Subunit Gene, Is Up-Regulated in Tumor Cells and during Immortalization" Cell Volume 90, Issue 4, 22 August 1997, Pages 785-795), которая представляет собой:

MPRAPRCRAVRSLLRSHYREVLPLATFVRRLGPQGWRLVQRGDPAAFRALVAQCLV
CVPWDARPPPAAPSFRQVSCLELVARVLQRLCERGAKNVLAFGFALLDGARGGPPEA
FTTSVRSYLPNTVTDALRGSGAWGLLLRRVGDDVLVHLLARCALFVLVAPSCAYQVCG
PPLYQLGAATQARPPPHASGPRRRLGCERAWNHSVREAGVPLGLPAPGARRRGGSASR
SLPLPKRPRRGAAPEPERTPVGQGSWAHPGRTRGPSDRGFCVVSAPARPAEEATSLEGAL
SGTRHSHPSVGRQHAGPPSTRPPRPWDTPCPPVYAETKHFLYSSGDKEQLRPSFLLSS
LRPSLTGARRIVETIFLGSRPWMPGTPRRLPRLPQRYWQMRPLFLELLGNHAQCPYGV
LKTHCPLRAAVTPAAGVCAREKPGGSVAAPPEEEDTDPRRLVQLLRQHSSPWQVYGFVR
ACLRRLVPPGLWGSRHNERFLRNTKKFISLGKHAKLQELTWKMSVRGCAWLRRSP
GVGCVPAAEHRLREEILAKFLHWLMSVYVVELLSFFYVTETTFQKNRLFFYRKSWS
KLQSIGIRQHLKRVQLRELSEAIEVRQHREARPALTSRLRFIPKPDGLRPVNM DYVVG
ARTFRREKRAERLTSRVKALFSVLNYERARRPGLLGASVLGLDDIHRWRTFVLRVRAQ
DPPPELYFVKVDVTGAYDTIPQDRLTEVIASIIKPQNTYCVRRYAVVQKAAHGHVRKAF
KSHVSTLTDLQPYMRQFVAHLQETSPLRDAVVIEQSSSLNEASSGLFDVFLRFMCHHAV
RIRGKSYVQCQGIQGSILSTLLCSLCYGD MENKLFAGIRRDGLLLRLVDDFLVTPHLT
HAKTFLRTLVRGVPEYGCVVNLKTVVNFVPEDEALGGTAFVQMPAHGLFPWCGLLL
DTRTLEVQSDYSSYARTSIRASLTFRNGFKAGRNMRKLFGLRLKCHSLFLDLQVNSL
QTVCTNIYKILLQAYRFHACVLQLPFHQVWKNPTFFLRVISDTASLCYSILKAKNAG
MSLGAKGAAGPLPSEAVQWLCHQAFLKLTRHRVTYVPLLGLSLRTAQTQLSRKLP GTT
LTALEAAANPALPSDFKTILD (SEQ ID NO: 1332)

В одном из вариантов осуществления hTERT имеет последовательность, имеющую 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 1332. В одном из вариантов осуществления hTERT имеет последовательность SEQ ID NO: 1332. В одном из вариантах осуществления hTERT содержит делецию (например, не более 5, 10, 15, 20 или 30 аминокислот) на N-конце, C-конце или на обоих концах. В одном из вариантов осуществления hTERT содержит трансгенную аминокислотную последовательность (например, не более 5, 10, 15, 20 или 30 аминокислот) на N-конце, C-конце или на обоих концах.

В одном из вариантов осуществления hTERT кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты из GenBank Accession под номером доступа AF018167 (Meyerson et al., "hEST2, the Putative Human Telomerase Catalytic Subunit Gene, Is Up-Regulated in Tumor Cells and during Immortalization" Cell Volume 90, Issue 4, 22 August 1997, Pages 785-795):

1 caggcagcgt ggtcctgctg cgcacgtggg aagccctggc cccggccacc cccgcgatgc
61 cgcgcgctcc ccgctgccga gccgtgcgct cctgctgcg cagccactac cgcgaggtgc
121 tgccgctggc cagttcgtg cggcgccctgg ggccccaggg ctggcggtg gtgcagcgcg
181 gggaccggc ggcttccgc gcgctggtgg ccagtgctt ggtgtgcgtg cctgggacg
241 cacggccgcc ccccgccgcc cctccttcc gccaggtgtc ctgctgaag gagctggtg
301 cccgagtgtc gcagaggctg tgcgagcgcg gcgcgaagaa cgtgctggcc ttcggcttcg
361 cgtgctgga cggggccgc gggggcccc ccaggcctt caccaccagc gtgcgcagct
421 acctgcccc caggtgacc gacgcactgc gggggagcgg ggcgtggggg ctgctgttgc
481 gccgctggg cgacgacgtg ctggttacc tgctggcacg ctgcgcgtc ttgtgctgg
541 tggctcccag ctgcgcctac caggtgtgcg ggccgccgct gtaccagctc ggcgctgcca

601 ctcaggcccg gccccgcca cacgctagt gaccccgaa gctgttggga tgcgaacggg
 661 cctggaacca tagcgtcagg gagggcgggg tccccctggg cctgccagcc ccgggtgcca
 721 ggaggcgagg gggcagtgcc agccgaagtc tgggttgcc caagaggccc aggcgtggcg
 781 ctgccccga gccggagcgg acgcccgtt ggagggggc ctgggcccac ccgggcagga
 5 841 cgcgtggacc gactgaccgt ggtttctgt tgggtgcacc tgccagacc gccgaagaag
 901 ccacctttt ggagggtgag ctctctggca cgcgccact ccacctatcc gtggggccgc
 961 agcaccacgc gggccccca tccacatgc ggcaccacg tccctgggac acgcttgc
 1021 ccccggtgta cgcgagacc aagcacttc tctactctc aggcgacaag gagcagctgc
 1081 ggccctctt cctactcagc tctctaggc ccagcctgac tggcgctcg aggcctgtg
 10 1141 agacctctt tctgggttc aggcctgga tgccaggac tccccgagg ttccccgcc
 1201 tgccccagc ctactggcaa atggggccc tgtttctga gctgcttgg aaccacgcg
 1261 agtggcccta cgggtgctc ctcaagacg actggcgct gcgagctgc gtcacccag
 1321 cagccggtgt ctgtggcgg gagaagcccc agggctctgt ggcgggcccc gaggaggagg
 1381 acacagacc ccgtgcctg gtgcagctg tccgccagca cagcagcccc tggcaggtgt
 15 1441 acggtctct gcgggcctgc ctgcgccggc tgggtcccc aggcctctgg ggctccaggc
 1501 acaacgaac ccgttctc aggaacacca agaagttcat ctccctggg aagcatgcca
 1561 agctctcgt gcaggagct acgtggaaga tgagcgtgc gggctgcgt tggctgcga
 1621 ggagcccagg ggttggtgt gttccggcg cagagcacc tctgcgtgag gagatcctg
 1681 ccaagttct gactggctg atgagtgt acgtcgtga gctgctcagg tctttctt
 20 1741 atgtcacga gaccacgtt caaagaaca ggctcttt ctaccggaag agtgtctga
 1801 gcaagttga aagcattga atcagacag actgaagag ggtgcagct cgaggagct
 1861 cggaagcaga ggtcaggcag catcggaag ccaggcccc cctgctgac tccagactcc
 1921 gttcatccc caagcctgac gggtgcggc cgatttgaa catggactac gtcgtggag
 1981 ccagaacgt ccgagagaa aagaggggcg agcgtctac ctgaggggt aaggcactgt
 25 2041 tcagcgtgt caactacgag cggcgcggc gccccggc cctggggccc tctgtctgg
 2101 gcttgagca tatccagag gcctggcgca cttctgtgt gctgtgctg gccaggacc
 2161 cggccctga gctgtactt gtcaaggtg atgtacggg cgcgtacgac accatcccc
 2221 aggacaggc cagggagtc atgccagca tcatcaaac ccagaacac tactgcgtg
 2281 gtcggtatg cgtggtccag aaggccgccc atgggcacg ccgcaaggcc tcaagacc
 30 2341 acgtctctac ctgacagac ctccagcgt acatgcgaca gttcgtggc cacctgcagg
 2401 agaccagccc gctgagggt gccgtctca tcgagcag ctctccctg aatgaggcca
 2461 gcagtggcct ctgcagtc ttctacgt tcatgtgcca caagccgtg cgcacaggg
 2521 gcaagtccta cgtccagtgc caggggatcc cgcagggtc catctctcc acgtgctct
 2581 gcagcctgt ctacggcgac atggagaaca agctgttgc ggggattcg cgggacgggc
 35 2641 tgctctgag tttggtgat gatttctgt tggtagacc taccctacc cagcgaaaa
 2701 cttctctag gacctggtc cgaggtgct ctgagtatg ctgcgtggt aactgcgga
 2761 agacagtgt gaactccct gtagaagac aggcctggg tggcacggc tttgtcaga
 2821 tgccggccca cggcctatc cctggtgag gcctgctgt ggataccgg accctggagg
 2881 tgagagcga ctactcagc tatggcgga cctccatcag agccagtct acctcaacc
 40 2941 gcggcttcaa ggctgggagg aacatgcgt gcaactctt tggggtctt cggtgaagt
 3001 gtcacagct gtttctgat ttgcagtg acagcctca gacggtgtg accaactct
 3061 acaagatct cctgctcag gctacaggt ttcacgatg tgtgctgag ctccattc
 3121 atcagcaag ttggaagaac cccacattt tctgcgct catctctgac acggctccc
 3181 tctgtactc catctgaaa gccagaacg cagggatgt gctgggggccc aaggcgccc
 45 3241 ccggccctc gccctccag gccgtcagt ggctgtgcca ccaagcatt ctgtcaagc
 3301 tgactcgaca ccgtgtacc tacgtgccac tctggggc actcaggaca gccagacgc
 3361 agctgagtc gaagctccc gggacgacg tactgccct ggaggccga gccaacccg
 3421 cactgccctc agactcaag accatctgg actgatggc acccgccac agccaggccg

3481 agagcagaca ccagcagccc tgcacgccg ggctctacgt cccagggagg gaggggaggc
 3541 ccacaccag gcccgaccg ctgggagtct gaggcctgag tgagtgttg gccgaggcct
 3601 gcatgtccgg ctgaaggctg agtgccggc tgaggcctga gcgagtgtcc agccaagggc
 3661 tgagtgtcca gcacacctgc cgtcttact tccccacagg ctggcgctcg gctccacccc
 5 3721 agggccagct ttctctacc aggagcccgg ctccactcc ccacatagga atagtccatc
 3781 cccagattcg ccattgttca cccctcgccc tgcctcctt tgccttccac ccccaccatc
 3841 caggtggaga ccctgagaag gaccctggga gctctgggaa ttggagtga ccaaagggtg
 3901 gcctgtaca caggcgagga ccctgcacct ggatgggggt ccctgtgggt caaattgggg
 3961 ggaggtgctg tgggagtaaa atactgaata tatgagtttt tcagttttga aaaaaaaaaa
 10 4021 aaaaaaa (SEQ ID NO: 1333).

В одном из вариантов осуществления hTERT кодируется нуклеиновой кислотой, имеющей последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95%, 96, 97%, 98% или 99% идентичности с последовательности с SEQ ID NO: 1333. В одном из вариантов осуществления hTERT кодируется нуклеиновой кислотой SEQ ID NO: 1333.

15 Активация и размножение иммунных эффекторных клеток (например, Т-клеток)

Иммунные эффекторные клетки, такие как Т-клетки, могут быть активированы и размножены, как правило, способами, описанными, например, в патентах США 6,352,694; 6534055; 6905680; 6692964; 5858358; 6887466; 6905681; 7144575; 7067318; 7172869; 7232566; 7175843; 5883223; 6905874; 6797514; 6867041; и публикации заявки на
 20 патент США № 20060121005.

Процедура *ex vivo* экспрессии гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников описана в патенте США 5199942, включенном в настоящее описание в виде ссылки, и может быть применена к клеткам по настоящему изобретению. В данной области также известны другие подходящие способы, поэтому настоящее
 25 изобретение не ограничивается каким-либо конкретным способом *ex vivo* экспрессии клеток. Вкратце, *ex vivo* культивирование и размножение Т-клеток могут включать: (1) сбор CD34+ гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников у млекопитающих из периферической крови или эксплантатов костного мозга; и (2) *ex vivo* размножение таких клеток. Для культивирования и размножения клеток,
 30 дополнительно к клеточным факторам роста, описанным в патенте США 5199942, можно использовать другие факторы, такие как flt3-L, IL-1, IL-3 и лиганд c-kit.

Как правило, популяция иммунных эффекторных клеток может быть размножена путем приведения ее в контакт с поверхностью с прикрепленным к ней агентом, который стимулирует сигнал, связанный с CD3/TCR комплексом, и лигандом, который
 35 стимулирует костимулирующую молекулу на поверхности Т-клеток. В частности, популяции Т-клеток могут быть стимулированы согласно тому, как раскрыто в настоящем описании, например, путем приведения в контакт с анти-CD3 антителом или его антигенсвязывающим фрагментом или анти-CD2 антителом, иммобилизованным на поверхности, или путем приведения в контакт с активатором протеинкиназы С
 40 (например, бриостатином) в комбинации с кальциевым ионофором. Для ко-стимуляции дополнительной молекулы на поверхности Т-клеток используется лиганд, который связывает дополнительную молекулу. Например, популяция Т-клеток может быть приведена в контакт с анти-CD3 антителом и анти-CD28 антителом в условиях, подходящих для стимуляции пролиферации Т-клеток. Для стимуляции пролиферации
 45 либо CD4+ Т-клеток, либо CD8+ Т-клеток можно использовать анти-CD3 антитело и анти-CD28 антитело. Примеры анти-CD28 антител включают 9.3, В-Т3, XR-CD28 (Diacclone, Besançon, France), которые могут быть использованы так же, как и другие известные в данной области методы (Berg et al., Transplant Proc. 30(8):3975-3977, 1998;

Haanen et al., J. Exp. Med. 190(9):13191328, 1999; Garland et al., J. Immunol Meth. 227(1-2): 53-63, 1999).

В некоторых вариантах осуществления иммунные эффекторные клетки (такие как РВМС или Т-клетки) размножают и стимулируют путем приведения их в контакт с одним или обоими: анти-CD3 антителом и IL-2. В вариантах осуществления клетки размножают без использования анти-CD3 или анти-CD28 микросфер.

В некоторых аспектах для обеспечения первичного стимулирующего сигнала и костимулирующего сигнала для Т-клетки могут быть использованы разные протоколы. Например, агенты, обеспечивающие каждый сигнал, могут находиться в растворе или могут быть связаны с поверхностью. Если они связаны с поверхностью, то эти агенты могут быть связаны с одной и той же поверхностью (т.е., "цис" образование) или с отдельными поверхностями (т.е. "транс" образование). Альтернативно, один агент может быть связан с поверхностью и с другим агентом в растворе. В одном из аспектов агент, обеспечивающий костимулирующий сигнал, связан с поверхностью клетки, а агент, обеспечивающий первичный сигнал активации, находится в растворе или связан с поверхностью. В некоторых аспектах оба агента могут находиться в растворе. В одном из аспектов агенты могут быть в растворимой форме и затем сшиты с поверхностью, такой как клетка, экспрессирующая Fc-рецепторы, или антитело или другой связывающий агент, который может связываться с этими агентами. По этому вопросу см., например, публикации заявок на патенты США 20040101519 и 20060034810, относящиеся к искусственным антигенпрезентирующим клеткам (aAPC), которые в настоящем изобретении используются для активации и размножения Т-клеток.

В одном из аспектов два агента иммобилизуют на микросферах, либо на одной и той же микросфере, т.е. "цис", или на отдельных микросферах, т.е. "транс". В качестве примера агент, обеспечивающий первичный сигнал активации, представляет собой анти-CD3 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, а агент, обеспечивающий костимулирующий сигнал, представляет собой анти-CD28 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент; и оба агента совместно иммобилизованы на одной и той же микросфере в эквивалентных молекулярных количествах. В одном из аспектов каждое из антител, связанных с микросферами, используется в отношении 1:1 для размножения CD4+ Т клеток и роста Т-клеток. В некоторых аспектах используется такое отношение связанных с микросферами анти-CD3:CD28 антител, при котором наблюдаемая скорость размножения Т-клеток увеличивается по сравнению с наблюдаемой скоростью размножения в случае использования отношения 1:1. В одном из конкретных аспектов наблюдается увеличение примерно в 1-3 раза по сравнению со скоростью размножения, наблюдаемой при отношении 1:1. В одном из аспектов отношение CD3:CD28 антител, связанных с микросферами, колеблется от 100:1 до 1:100 и любого целого числа в этом интервале. В одном из аспектов количество анти-CD28 антител, связанное с микросферами, больше количества анти-CD3 антител, т.е., отношение CD3:CD28 меньше единицы. В некоторых аспектах отношение анти-CD28 антитела к анти-CD3 антителу, связанному с микросферами, больше чем 2:1. В одном из конкретных аспектов используется отношение связанных с микросферами CD3:CD28 антител, равное 1:100. В одном из аспектов используется отношение связанных с микросферами CD3:CD28 антител, равное 1:75. В другом аспекте используется отношение связанных с микросферами CD3:CD28 антител, равное 1:50. В одном из аспектов используется отношение связанных с микросферами CD3:CD28 антител, равное 1:30. В одном из аспектов используется отношение связанных с микросферами CD3:CD28 антител, равное 1:10. В одном из аспектов используется отношение связанных с

микросферами CD3:CD28 антител, равное 1:3. В другом аспекте используется отношение связанных с микросферами CD3:CD28 антител, равное 3:1.

Для стимуляции Т-клеток или других клеток-мишеней можно использовать микросферы и клетки в отношении от 1:500 до 500:1 и любого целого числа в этом интервале. Как легко понять специалисту в данной области, отношение микросфер к клеткам может зависеть от размера микросфер относительно клетки-мишени. Например, микросферы небольшого размера могут связывать только несколько клеток, в то время как большие микросферы могут связывать большое количество клеток. В некоторых аспектах отношение клеток к микросферам варьирует в пределах от 1:100 до 100:1 и любого целого числа в этом интервале, а в других аспектах для стимуляции Т-клеток это отношение может составлять от 1:9 до 9:1 и любого целого числа в этом интервале. Отношение анти-CD3- и анти-CD28-связанных микросфер к Т-клеткам, которое приводит к стимуляции Т-клеток, может изменяться, как отмечено выше, однако некоторые подходящие значения включают 1:100, 1:50, 1:40, 1:30, 1:20, 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1 и 15:1, причем одно подходящее отношение частиц к Т-клеткам составляет по меньшей мере 1:1. В одном из аспектов используется отношение микросфер к клеткам, равное 1:1 или менее. В одном конкретном аспекте подходящее соотношение микросфер к клеткам составляет 1:5. В других аспектах отношение микросфер к клеткам может варьировать в зависимости от дня стимуляции. Например, в одном из аспектов отношение микросфер к клеткам составляет от 1:1 до 10:1 в первый день, и каждый последующий день или через каждый последующий день в течение 10 дней к клеткам добавляют дополнительные микросферы до конечного отношения, находящегося в пределах от 1:1 до 1:10 (в зависимости от количества клеток в день добавления). В одном конкретном аспекте отношение микросфер к клеткам составляет 1:1 в первый день стимуляции, которое доводят до 1:5 на третий и пятый дни стимуляции. В одном из аспектов микросферы добавляют ежедневно или через день до получения конечного отношения 1:1 в первый день и 1:5 на третий и пятый дни стимуляции. В одном из аспектов отношение микросфер к клеткам составляет 2:1 в первый день стимуляции, которое доводят до 1:10 на третий и пятый дни стимуляции. В одном из аспектов микросферы добавляют ежедневно или через день до получения конечного отношения 1:1 в первый день и 1:10 на третий и пятый дни стимуляции. Специалисту в данной области техники будет понятно, что в настоящем изобретении может использовать многие другие подходящие отношения. В частности, это отношение будет меняться в зависимости от размера частиц и размера и типа клетки. В одном из аспектов наиболее типичное отношение, используемое в первый день, может принимать значения, равные примерно 1:1, 2:1 и 3:1.

В следующих аспектах настоящего изобретения клетки, такие как Т-клетки, объединяют с микросферами, покрытыми агентом, с последующим отделением клеток от микросфер, после чего клетки культивируют. В альтернативном аспекте перед культивированием клетки и покрытые агентом микросферы не разделяются, а культивируют вместе. В другом аспекте микросферы и клетки сначала концентрируют под воздействием силы, такой как магнитная сила, что приводит к увеличению лигирования маркеров клеточной поверхности, тем самым индуцируя стимуляцию клеток.

В качестве примера белки клеточной поверхности можно лигировать, обеспечивая контакт парамагнитных микросфер, к которым прикреплены анти-CD3 и анти-CD28 (микросферы 3×28), с Т-клетками. В одном из аспектов клетки (например, от 10^4 до 10^9 Т-клеток) и микросферы (например, DYNABEADS® M-450 CD3/CD28 Т парамагнитные

микросферы в отношении 1:1) объединяют в буфере, например PBS (без двухвалентных катионов, таких как кальций и магний). И в этом случае специалисты в данной области техники могут легко оценить концентрацию клеток, которую можно использовать.

Например, концентрация клеток-мишеней в образце может быть очень низкой и составлять только 0,01% клеток в образце, либо весь образец (то есть 100%) может представлять собой представляющие интерес клетки-мишени. Соответственно, в контексте настоящего изобретения может применяться любое количество клеток. В некоторых аспектах для обеспечения максимального контакта клеток с микросферами может оказаться полезным в значительной степени уменьшить объем, в котором микросферы и клетки смешивают вместе (например, путем увеличения концентрации клеток). Например, в одном из аспектов используется концентрация, равная примерно 10 миллиардов клеток/мл, 9 миллиардов клеток/мл, 8 миллиардов клеток/мл, 7 миллиардов клеток/мл, 6 миллиардов клеток/мл или 5 миллиардов клеток/мл. В одном из аспектов используется более 100 миллионов клеток/мл. В другом аспекте используется концентрация клеток, равная 10, 15, 20 или 25 миллионам клеток/мл. В другом аспекте используется концентрация клеток, равная 75, 80, 85 или 90 миллионам клеток/мл. В других аспектах можно использовать концентрации, равные 125 или 150 миллионам клеток/мл. Использование высоких концентраций может привести к увеличению выхода клеток, активации клеток и усилению размножения клеток. Кроме того, использование высоких концентраций клеток позволяет более эффективно захватывать клетки, которые могут слабо экспрессировать представляющие интерес целевые антигены, такие как CD28-отрицательные Т-клетки. Такие популяции клеток могут иметь терапевтическую ценность, и их получение было бы желательным. Например, использование высокой концентрации клеток позволяет более эффективно отбирать CD8+ Т-клетки, которые обычно имеют более слабую экспрессию CD28.

В одном из вариантов осуществления клетки, трансдуцированные нуклеиновой кислотой, кодирующей CAR, например раскрытый в настоящем описании CAR, размножают, например, раскрытым в настоящем описании способом. В одном из вариантов осуществления клетки размножают в культуре в течение от нескольких часов (например, примерно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 18, 21 часов) до примерно 14 дней (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 дней). В одном из вариантов осуществления клетки размножают в течение от 4 до 9 дней. В одном из вариантов осуществления клетки размножают в течение 8 дней или менее, например 7, 6 или 5 дней. В одном из вариантов осуществления клетки, например, раскрытые в настоящем описании клетки CAR, размножают в культуре в течение 5 дней, и полученные клетки являются более эффективными, чем те же клетки, размноженные в культуре в течение 9 дней в тех же условиях культивирования. Эффективность можно определить, например, путем оценки различных функций Т-клеток, например размножения, уничтожения клеток-мишеней, продуцирования цитокинов, активации, миграции или их комбинации. В одном из вариантов осуществления клетки, например, раскрытые в настоящем описании клетки CD19 CAR, размножаемые в течение 5 дней, показывают, по меньшей мере, одно-, двух-, трех- или четырехкратное увеличение удвоения клеток при стимуляции антигеном по сравнению с теми же клетками, размножение которых в культуре длилось в течение 9 дней в тех же условиях культивирования. В одном из вариантов осуществления клетки, например раскрытые в настоящем описании клетки, экспрессирующие CAR, размножают в культуре в течение 5 дней, и полученные клетки проявляют более высокий уровень продуцирования провоспалительных цитокинов, например уровни IFN- γ и/или GM-CSF, по сравнению с теми же клетками, которые

размножались в культуре в течение 9 дней в тех же самых условиях культивирования. В одном из вариантов осуществления клетки, например, раскрытые в настоящем описании клетки CAR, которые размножали в течение 5 дней, демонстрируют, по меньшей мере, в один, два, три, четыре, пять, десять или более раз увеличение

5 продуцирования провоспалительных цитокинов, выраженное в пг/мл, например IFN- γ и/или GM-CSF, по сравнению с теми же клетками, которых размножали в культуре в течение 9 дней в тех же самых условиях культивирования.

В одном из аспектов настоящего изобретения смесь может быть культивирована в течение от нескольких часов (от 3 часов) до примерно 14 дней или любого целого

10 значения в этом интервале. В одном из аспектов смесь может быть культивирована в течение 21 дня. В одном из аспектов изобретения микросферы и Т-клетки культивируют вместе в течение примерно восьми дней. В одном из аспектов микросферы и Т-клетки культивируют вместе в течение 2-3 дней.

Также может потребоваться несколько циклов стимуляции, поэтому время

15 культивирования Т-клеток может составлять 60 дней или более. Условия, подходящие для культивирования Т-клеток, включают подходящую среду (например, минимальные эссенциальные среды (Minimal Essential Media) или RPMI среды 1640 или X-vivo 15, (Lonza)), которая может содержать факторы, необходимые для пролиферации и жизнеспособности, включая сыворотку (например, бычью или человеческую

20 эмбриональную сыворотку), интерлейкин-2 (IL-2), инсулин, IFN- γ , IL-4, IL-7, GM-CSF, IL-10, IL-12, IL-15, TGF β и TNF- α или другие добавки для роста клеток, известные специалисту в данной области. Другие добавки для роста клеток включают, без ограничения, поверхностно-активное вещество, плазманат и восстанавливающие агенты, такие как N-ацетилцистеин и 2-меркаптоэтанол. Среда может включать RPMI

25 1640, AIM-V, DMEM, MEM, α -MEM, F-12, X-Vivo 15 и X-Vivo 20, Optimizer, с добавленными аминокислотами, пируватом натрия и витаминами, может быть без сыворотки или может быть дополнена соответствующим количеством сыворотки (или плазмы) или определенным набором гормонов и/или количеством цитокина(цитокинов), достаточных для роста и размножения Т-клеток. Антибиотики, например, пенициллин

30 и стрептомицин, включают только в экспериментальные культуры, но не в культуры клеток, которые предназначены для введения субъекту. Клетки-мишени содержат в условиях, необходимых для поддержания роста, например, при соответствующей температуре (например, 37°C) и в соответствующей атмосфере (например, воздух плюс 5% CO₂).

В одном из вариантов осуществления клетки размножают в соответствующей среде (например, раскрытых в настоящем описании средах), которая включает один или более интерлейкинов, которые приводят к по меньшей мере 200-кратному (например, 200-кратному, 250-кратному, 300-кратному, 350-кратному) увеличению клеток в течение 14-дневного периода размножения, например, согласно измерениям, выполненным

40 раскрытым в настоящем описании способом, таким как проточная цитометрия. В одном из вариантов осуществления клетки размножают в присутствии IL-15 и/или IL-7 (например, IL-15 и IL-7).

В некоторых вариантах в процессе получения клетки, экспрессирующей CAR, например *ex vivo*, раскрытую в настоящем описании клетку, экспрессирующую CAR,

45 (например, Т-клетку, такую как CD4+ Т-клетка или CD8+ Т-клетка), приводят в контакт с композицией, содержащей полипептид интерлейкин-15 (IL-15), полипептид альфа рецептора интерлейкина-15 (IL-15Ra) или комбинацию IL-15 полипептида с IL-15Ra полипептидом, например, hetIL-15. В вариантах осуществления в процессе получения

клетки, экспрессирующей CAR, например *ex vivo*, раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, контактирует с композицией, содержащей полипептид IL-15. В вариантах осуществления в процессе получения клетки, экспрессирующей CAR, например *ex vivo*, раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, контактирует с композицией, содержащей комбинацию полипептида IL-15 с полипептидом IL-15Ra. В вариантах осуществления в процессе получения клетки, экспрессирующей CAR, например *ex vivo*, раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, контактирует с композицией, содержащей hetIL-15.

В одном из вариантов осуществления во время *ex vivo* размножения раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR (например, Т-клетка или НК-клетка), контактирует с композицией, включающей hetIL-15. В одном из вариантов осуществления во время *ex vivo* размножения раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, контактирует с композицией, включающей полипептид IL-15. В одном из варианте осуществления во время *ex vivo* размножения раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, контактирует с композицией, содержащей как полипептид IL-15, так и полипептид IL-15Ra. В одном из вариантов осуществления контактирование приводит к выживанию и пролиферации субпопуляции лимфоцитов, например CD8+ Т-клеток.

В вариантах осуществления раскрытый в настоящем описании способ получения дополнительно включает контактирование популяции иммунных эффекторных клеток (например, Т-клеток или НК-клеток) с нуклеиновой кислотой, кодирующей субъединицу теломеразы, например hTERT. Нуклеиновая кислота, кодирующая субъединицу теломеразы, может представлять собой ДНК.

Т-клетки, подвергшиеся воздействию в течение различных периодов стимуляции, могут иметь разные характеристики. Например, типичные продукты моноклеарных клеток периферической крови, полученные из цельной крови или афереза, содержат популяцию хелперных Т-клеток (ТН, CD4+), более многочисленную по сравнению с популяцией цитотоксических или супрессорных Т-клеток (ТС, CD8+). Экспрессия Т-клеток *ex vivo* путем стимуляции CD3 и CD28 рецепторов приводит к образованию популяции Т-клеток, которые в первые примерно 8-9 дней состоят преимущественно из ТН клеток, тогда как после примерно 8-9 дней популяция Т-клеток содержит более многочисленную растущую популяцию ТС клеток. Соответственно, в зависимости от цели лечения может быть предпочтительным введение субъекту популяции Т-клеток, включающей преимущественно ТН клетки. Аналогично, при выделении антигенспецифического подмножества ТС клеток может оказаться полезным размножить это подмножество до большего количества.

Кроме того, помимо CD4 и CD8 маркеров, количество других фенотипических маркеров может в значительной степени варьировать, но по большей части, является воспроизводимым во время процесса размножения клеток. Таким образом, такая воспроизводимость позволяет адаптировать продукт активированных Т-клеток под конкретные цели.

После создания CAR, например CD19 CAR, они могут быть подвергнуты различным анализам оценки активности молекулы, таким как, без ограничения, способность Т-клетки к размножению после стимуляции антигенами, сохранение способности Т-клеток к размножению в отсутствие стимуляции и оценка их противораковой активности в соответствующих *in vitro* животных моделях. Анализы для оценки влияния CAR, например CD19 CAR, более подробно описаны ниже.

Анализ Вестерн-блоттинга экспрессии CAR в первичных Т-клетках может быть

использован для обнаружения наличия мономеров и димеров, например, как описано в параграфе 695 международной заявки WO 02015/142675, поданной 13 марта 2015 г., которая полностью включена в настоящее описание в виде ссылки.

In vitro размножение CAR+ Т-клеток после стимуляции антигеном может быть измерено методом проточной цитометрии. Например, анализируемую смесь CD4+ и CD8+ Т-клеток стимулируют, используя α CD3/ α CD28 микросферы, с последующей трансдукцией лентивирусными векторами, экспрессирующими GFP под контролем промоторов. Иллюстративные промоторы включают CMV IE ген, промоторы EF-1 α , убиквитина С или фосфоглицерокиназы (PGK). Флуоресценцию GFP оценивают на 6-й день культивирования в подтипах CD4+ и/или CD8+ Т-клеток методом проточной цитометрии. См., например, Milone et al., Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009). Альтернативно, смесь CD4+ и CD8+ Т-клеток стимулируют, используя α BC3/ α CD28-покрытые магнитные микросферы, в день 0 и трансдуцируют CAR в день 1, используя бицистронный лентивирусный вектор, экспрессирующий CAR вместе с eGFP, используя 2А-рибосомную последовательность "перепрыгивания". После промывки культуры повторно стимулируют либо CD19+ K562 клетками (K562-CD19), K562 клетками дикого типа (K562 дикого типа), либо K562 клетками, экспрессирующими hCD32 и 4-1BBL, в присутствии анти-CD3 и анти-CD28 антител (K562-BBL-3/28). Экзогенный IL-2 добавляют к культурам через день в количестве 100 МЕ/мл. GFP+ Т-клетки подсчитывают методом проточной цитометрии, используя подсчет на основе микросфер. См., например, Milone et al., Molecular Therapy 17(8):1453-1464 (2009).

Также можно измерить длительное размножение CAR+ Т-клеток в отсутствие повторной стимуляции. См., например, Milone et al., Molecular Therapy 17(8):1453-1464 (2009). Вкратце, средний объем Т-клеток (фл) измеряют на 8-й день культивирования с помощью счетчика частиц Coulter Multisizer, Nexcelom Cellometer Vision или Millipore Scepter после стимуляции α CD3/ α CD28-покрытыми магнитными микросферами в день 0 и трансдукции указанным CAR в день 1.

Для измерения активности клеток, экспрессирующих CAR, также могут быть использованы животные модели, например, описанные в параграфе 698 международной заявки WO 02015/142675, поданной 13 марта 2015 года, которая полностью включена в настоящее описание в виде ссылки.

Дозозависимая CAR терапия может быть оценена, например, как описано в параграфе 699 международной заявки WO 02015/142675, поданной 13 марта 2015 года, которая полностью включена в настоящее описание в виде ссылки. Оценка клеточной пролиферации и продуцирования цитокинов была описана ранее, например, в параграфе 700 международной заявки WO 02015/142675, поданной 13 марта 2015 года, которая полностью включена в настоящее описание в виде ссылки. Цитотоксичность может быть оценена стандартным анализом ^{51}Cr -высвобождения, например, описанным в параграфе 701 международной заявки WO2015/142675, поданной 13 марта 2015 года, которая полностью включена в настоящее описание в виде ссылки. Для оценки специфической направленной миграции и пролиферации CAR в животных моделях, несущих опухоль, могут использоваться методы визуализации, например, писанные в параграфе 702 международной заявки WO2015/142675, поданной 13 марта 2015 года, которая полностью включена в настоящее описание в виде ссылки.

Для оценки раскрытых в настоящем описании CAR также могут быть использованы другие анализы, в том числе описанные в настоящем описании в разделе "Примеры", а также известные в данной области.

Альтернативно или в сочетании с раскрытыми в настоящем описании способами,

также раскрыты способы и композиции для выполнения одного или более из: детектирования и/или количественного определения клеток, экспрессирующих CAR (например, *in vitro* или *in vivo* (например, клинический мониторинг)), экспрессии иммунных клеток и/или активации, и/или CAR-специфического отбора, который

5 включает использование лиганда CAR. В одном из иллюстративных вариантов осуществления лиганд CAR представляет собой антитело, которое связывается с молекулой CAR, например, связывается с внеклеточным антигенсвязывающим доменом CAR (например, антитело, которое связывается с антигенсвязывающим доменом, например анти-идиотипическое антитело; или антитело, которое связывается с

10 константной областью внеклеточного связывающего домена). В других вариантах осуществления лиганд CAR представляет собой молекулу антигена CAR (например, раскрытую в настоящем описании молекулу антигена CAR).

В одном из аспектов раскрыт способ обнаружения и/или количественного определения клеток, экспрессирующих CAR. Например, лиганд CAR можно использовать для

15 обнаружения и/или *in vitro* или *in vivo* количественного определения клеток, экспрессирующих CAR, (например, клинического мониторинга клеток, экспрессирующих CAR, у пациента или режима дозирования пациента). Способ включает:

предоставление лиганда CAR (необязательно, маркированного лиганда CAR, например лиганда CAR, который включает метку, микросферу, радиоактивную или

20 флуоресцентную метку);

получение клетки, экспрессирующей CAR (например, получение образца, содержащего клетки, экспрессирующие CAR, например изготовленного образца или клинического образца);

контактирование клетки, экспрессирующей CAR, с лигандом CAR в условиях, при

25 которых происходит связывание, таким образом позволяя определить уровень (например, количество) присутствующих клеток, экспрессирующих CAR. Связывание клетки, экспрессирующей CAR, с лигандом CAR может быть обнаружено стандартными методами, такими как FACS, ELISA и т.п.

В другом аспекте раскрыт способ размножения и/или активации клеток (например,

30 иммунных эффекторных клеток). Способ включает:

предоставление клетки, экспрессирующей CAR (например, первой клетки, экспрессирующей CAR, или клетки, временно экспрессирующей CAR);

контактирование указанной клетки, экспрессирующей CAR, с лигандом CAR, например раскрытым в настоящем описании лигандом CAR), в условиях, при которых

35 происходит размножение и/или пролиферация иммунных клеток, тем самым получая популяцию активированных и/или размноженных клеток.

В некоторых вариантах осуществления лиганд CAR присутствует (например, иммобилизован или прикреплен к субстрату, например не встречающемуся в природе субстрату). В некоторых вариантах осуществления подложка представляет собой

40 неклеточный субстрат. Неклеточный субстрат может представлять собой твердую подложку, выбранную, например, из планшета (например, микротитрационного планшета), мембраны (например, нитроцеллюлозной мембраны), матрицы, чипа или микросферы. В вариантах осуществления лиганд CAR присутствует в субстрате (например, на поверхности субстрата). Лиганд CAR может быть иммобилизован,

45 прикреплен или связан ковалентными или нековалентными связями (например, сшит) с субстратом. В одном из вариантов осуществления лиганд CAR прикреплен (например, ковалентно прикреплен) к микросфере. В вышеупомянутых вариантах осуществления популяция иммунных клеток может быть размножена *in vitro* или *ex vivo*. Способ может

дополнительно включать культивирование популяции иммунных клеток в присутствии лиганда молекулы CAR, например, любым из раскрытых в настоящем описании способов.

В других вариантах осуществления способ размножения и/или активации клеток дополнительно включает добавление второй стимулирующей молекулы, например CD28. Например, лиганд CAR и вторую стимулирующую молекулу можно иммобилизовать на субстрате, например одной или более микросферах, тем самым увеличивая разрастание клеток и/или активацию.

В других вариантах осуществления предлагается способ селекции или обогащения клетками, экспрессирующими CAR. Способ включает контактирование клетки, экспрессирующей CAR, с лигандом CAR, как раскрыто в настоящем описании; и селекцию клеток на основе связывания с лигандом CAR.

В других вариантах осуществления предлагается способ истощения (например, уменьшения и/или уничтожения) клеток, экспрессирующих CAR. Способ включает контактирование клетки, экспрессирующей CAR, с лигандом CAR, как раскрыто в настоящем описании; и нацеливание на клетку на основе ее связывания с лигандом CAR, тем самым уменьшая количество и/или убивая клетку, экспрессирующую CAR. В одном из вариантов осуществления лиганд CAR связан с токсичным агентом (например, токсином или клеточным абляционным лекарственным средством). В другом варианте осуществления антиидиотипическое антитело может вызывать активность эффекторных клеток, например активность ADCC или ADC.

Типичные анти-CAR антитела, которые могут быть использованы в раскрытых в настоящем описании способах, описаны, например, в WO 2014/190273 и Jena et al., "Chimeric Antigen Receptor (CAR)-Specific Monoclonal Antibody to Detect CD19-Specific T cells in Clinical Trials", PLOS March 2013 8:3 e57838, содержание которых включено в виде ссылки. В некоторых аспектах и вариантах осуществления используемые в настоящем описании композиции и способы оптимизированы для конкретного подмножества Т-клеток, например, как описано в документе PCT/US2015/043219, с датой подачи 31 июля 2015 года, содержание которого полностью включено в настоящее описание в виде ссылки. В некоторых вариантах осуществления оптимизированные подмножества Т-клеток демонстрируют улучшенное персистирование по сравнению с контрольной Т-клеткой, например Т-клеткой другого типа (например, CD8+ или CD4+), экспрессирующей такую же конструкцию.

В некоторых вариантах осуществления CD4+ Т-клетка содержит раскрытый в настоящем описании CAR, причем CAR включает внутриклеточный сигнальный домен, подходящий (например, оптимизированный, например для улучшенного персистирования) для CD4+ Т-клетки, например ICOS домена. В некоторых вариантах осуществления CD8+ Т-клетка содержит раскрытый в настоящем описании CAR, где CAR содержит внутриклеточный сигнальный домен, подходящий (например, оптимизированный, например для улучшенного персистирования) для CD8+ Т-клеток, например 4-1BB-домен, домен CD28 или другой костимулирующий домен, отличный от домена ICOS. В некоторых вариантах осуществления раскрытый в настоящем описании CAR содержит раскрытый в настоящем описании антигенсвязывающий домен, например CAR, содержащий антигенсвязывающий домен.

В одном из аспектов представлен способ лечения субъекта, например субъекта, страдающего от рака. Способ включает введение указанному субъекту эффективного количества:

1) CD4+ Т-клеток, содержащих CAR (CD4+ CAR), который содержит:

антигенсвязывающий домен, например раскрытый в настоящем описании антигенсвязывающий домен;

трансмембранный домен; а также

внутриклеточный сигнальный домен, например, первый костимулирующий домен,

5 например ICOS домен; и

2) CD8+ Т-клеток, содержащих CAR (CD8+ CAR), который содержит:

антигенсвязывающий домен, например раскрытый в настоящем описании

антигенсвязывающий домен;

трансмембранный домен; и

10 внутриклеточный сигнальный домен, например, второй костимулирующий домен, например домен 4-1BB, домен CD28 или другой костимулирующий домен, отличный от ICOS домена;

причем CD4+ CAR и CD8+ CAR отличаются друг от друга.

Необязательно, способ дополнительно включает:

15 3) вторую CD8+ Т-клетку, содержащую CAR (второй CD8+ CAR), который содержит:

антигенсвязывающий домен, например раскрытый в настоящем описании

антигенсвязывающий домен;

трансмембранный домен; и

внутриклеточный сигнальный домен, причем второй CD8+ CAR содержит

20 внутриклеточный сигнальный домен, например костимулирующий сигнальный домен, не присутствующий в CD8+ CAR, и, необязательно, не содержит сигнальный ICOS домен.

Способы изготовления/получения

В некоторых вариантах осуществления раскрытые в настоящем описании способы

25 дополнительно включают введение истощающего Т-клетки агента после лечения с помощью этой клетки (например, раскрытую в настоящем описании иммунную эффекторную клетку, например иммунную эффекторную клетку, экспрессирующую CAR, управляемую укороченным промотором PGK1), тем самым уменьшая (например, путем истощения) количество клеток, экспрессирующих CAR (например, клеток, экспрессирующих CD19 CAR). Такие истощающие Т-клетки агенты могут быть

30 использованы для эффективного истощения клеток, экспрессирующих CAR (например, клеток, экспрессирующих CD19 CAR) для уменьшения токсичности. В некоторых вариантах осуществления клетки, экспрессирующие CAR, созданы раскрытым в настоящем описании методом, например, оценены (например, до или после трансфекции

35 или трансдукции) раскрытым в настоящем описании методом.

В некоторых вариантах осуществления, истощающий Т-клетки агент вводят через одну, две, три, четыре или пять недель после введения клетки, например раскрытой в настоящем описании популяцию иммунных эффекторных клеток.

В одном из вариантов осуществления истощающий Т-клетки агент представляет собой агент, который истощает клетки, экспрессирующие CAR, например, путем

40 индуцирования антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (ADCC) и/или индуцированной комплементом гибели клеток. Например, раскрытые в настоящем описании клетки, экспрессирующие CAR, могут также экспрессировать антиген (например, целевой антиген), который распознается молекулами, способными

45 индуцировать гибель клеток, например ADCC, или комплемент-индуцируемую гибель клеток. Например, раскрытые в настоящем описании клетки, экспрессирующие CAR, могут также экспрессировать целевой белок (например, рецептор), способный быть нацеленным антителом или фрагментом антитела. Примеры таких целевых белков

включают, без ограничения, ЕpCAM, VEGFR, интегрины (например, интегрины $\alpha\upsilon\beta 3$, $\alpha 4$, $\alpha I3/4\beta 3$, $\alpha 4\beta 7$, $\alpha 5\beta 1$, $\alpha\upsilon\beta 3$, $\alpha\upsilon$), члены надсемейства TNF-рецепторов (например, TRAIL-R1, TRAIL-R2), рецептор PDGF, интерфероновый рецептор, рецептор фолата, GPNMB, ICAM-1, HLA-DR, CEA, CA-125, MUC1, TAG-72, рецептор IL-6, 5T4, GD2, GD3, CD2, CD3, CD4, CD5, CD11, CD11a/LFA-1, CD15, CD18/ITGB2, CD19, CD20, CD22, рецептор CD23/IgE, CD25, CD28, CD30, CD33, CD38, CD40, CD41, CD44, CD51, CD52, CD62L, CD74, CD80, CD125, CD147/базигин, CD152/CTLA-4, CD154/CD40L, CD195/CCR5, CD319/SLAMF7 и EGFR и их укороченные варианты (например, версии, сохраняющие один или более внеклеточных эпитопов, но не имеющие одной или более областей внутри цитоплазматического домена).

В некоторых вариантах осуществления клетка, экспрессирующая CAR, ко-экспрессирует CAR и целевой белок, например, естественным образом экспрессирует целевой белок или сконструирована для экспрессии целевого белка. Например, клетка, например популяция иммунных эффекторных клеток, может включать нуклеиновую кислоту (например, вектор), содержащую нуклеиновую кислоту CAR (например, раскрытую в настоящем описании нуклеиновую кислоту CAR), и нуклеиновую кислоту, кодирующую целевой белок.

В одном из вариантов осуществления истощающий Т-клетки агент представляет собой ингибитор CD52, например молекулу анти-CD52 антитела, например, алемтузумаб.

В других вариантах осуществления клетка, например, популяция иммунных эффекторных клеток, экспрессирует раскрытую в настоящем описании молекулу CAR (например, CD19 CAR) и целевой белок, распознаваемый истощающим Т-клетки агентом. В одном из вариантов осуществления целевой белок представляет собой CD20. В вариантах осуществления, где целевой белок представляет собой CD20, истощающий Т-клетки агент представляет собой анти-CD20 антитело, например ритуксимаб.

В других вариантах осуществления любого из вышеупомянутых способов способы дополнительно включают трансплантацию клеток, например гемопоэтической стволовой клетки или костного мозга, млекопитающему.

В другом аспекте изобретение относится к способу кондиционирования млекопитающего перед трансплантацией клеток. Способ включает введение млекопитающему эффективного количества клеток, содержащих нуклеиновую кислоту или полипептид CAR, например, нуклеиновую кислоту или полипептид CD19 CAR. В некоторых вариантах осуществления трансплантация клеток представляет собой трансплантацию стволовых клеток, например трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток или трансплантацию костного мозга. В других вариантах осуществления кондиционирование субъекта перед трансплантацией клеток включает уменьшение у субъекта количества клеток, экспрессирующих мишень, например нормальных клеток, экспрессирующих CD19, или раковых клеток, экспрессирующих CD19.

Способы доставки биополимеров

В некоторых вариантах осуществления одна или более раскрытых в настоящем описании клеток, экспрессирующих CAR, могут быть введены или доставлены субъекту посредством биополимерного каркаса, например биополимерного имплантата. Биополимерные каркасы могут поддерживать или улучшать доставку, размножение и/или подавление раскрытых в настоящем описании клеток, экспрессирующих CAR. Биополимерный каркас содержит биосовместимый (например, по существу не индуцирующий воспалительный или иммунный ответ) и/или биоразлагаемый полимер, который может быть природным или синтетическим. Иллюстративные биополимеры

описаны, например, в параграфах 1004-1006 международной заявки WO 02015/142675, поданной 13 марта 2015 г., которая полностью включена в настоящее описание в виде ссылки.

Терапевтическое применение

5 Заболевания или расстройства, связанные с CD19

В одном из аспектов изобретение относится к способам лечения заболевания, связанного с экспрессией CD19. В одном из аспектов изобретение относится к способам лечения заболевания, в котором часть раковых клеток являются CD19 отрицательными, а часть раковых клеток являются CD19 положительными. Например, способы и
10 композиции по изобретению пригодны для лечения субъектов, которые подверглись лечению заболевания, связанного с экспрессией CD19, при этом субъект, подвергшийся лечению, имеющему отношение к экспрессии CD19, например с применением CD19 CAR, имеет заболевание, связанное с экспрессией CD19.

В другом аспекте изобретение относится к способам лечения заболевания, связанного с экспрессией В-клеточного антигена, например одного или более из: CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1. В одном из аспектов изобретение относится к способам лечения заболевания, в котором часть опухолевых клеток являются отрицательными по В-клеточному антигену, а часть опухолевых клеток являются положительными по В-клеточному антигену. Например, композиции и способы по изобретению пригодны
15 для лечения субъектов, которые подверглись лечению заболевания, связанного с экспрессией В-клеточного антигена, при этом субъект, подвергшийся лечению, имеющему отношение к экспрессии В-клеточного антигена, например лечению с применением CAR, нацеленного на В-клеточный антиген, имеет заболевание, связанное с экспрессией В-клеточного антигена. В третьем аспекте изобретение относится к
20 способам лечения заболевания, связанного с экспрессией В-клеточного антигена, например, связанного с экспрессией CD19 и одного или более других В-клеточных антигенов.

В одном из аспектов изобретение относится к вектору, содержащему CD19 CAR, функционально связанному с промотором для экспрессии в клетках млекопитающих, например Т-клетках или НК-клетках. В одном из аспектов изобретение предоставляет
30 рекомбинантную клетку, например Т-клетку или НК-клетку, экспрессирующую CD19 CAR для использования в лечении рака, при котором происходит экспрессия CD19, при этом рекомбинантная Т-клетка, экспрессирующая CD19 CAR, называется CD19 CART. В одном из аспектов раскрытая в настоящем описании CD19 CART способна
35 контактировать с раковой клеткой с помощью по меньшей мере одного CD19 CAR, экспрессируемого на ее поверхности, так что CART нацеливается на раковую клетку, подавляя рост раковых клеток.

В одном из аспектов изобретение относится к ингибитору CD22, который представляет собой CD22 CART, например Т-клетку, экспрессирующую CD22 CAR, для использования
40 в лечении опухолей, при которых происходит экспрессия CD22, в комбинации с CD19 CART, где рекомбинантная Т-клетка, экспрессирующая CD22 CAR, называется CD22 CART. В одном из аспектов раскрытая в настоящем описании CD22 CART способна контактировать с опухолевой клеткой с помощью по меньшей мере одного CD22 CAR, экспрессируемого на ее поверхности, так что CD22 CART нацеливается на опухолевую
45 клетку, подавляя рост опухоли.

В одном из аспектов изобретение относится к способу подавления роста раковой клетки, экспрессирующей CD19, включающему контактирование раковой клетки с клеткой, экспрессирующей CAR19, например, описанной клеткой CD19 CART, и одной

или более другими клетками, экспрессирующими CAR, например раскрытыми в настоящем описании, таким образом, что в ответ на антиген CART активируется и нацеливается на раковую клетку, подавляя рост рака. Клетку, экспрессирующую CD19 CAR, например Т-клетку, вводят в комбинации с ингибитором В-клеток, например раскрытым в настоящем описании ингибитором В-клеток.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD19 (например, одну или более клеток, экспрессирующих молекулу CAR, которые связывают CD19, например раскрытую в настоящем описании молекулу CAR, которая связывает CD19) и ингибитор В-клеток (например, один или более ингибиторов CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1, например как раскрыто в настоящем описании) вводят одновременно. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD19 и ингибитор В-клеток одновременно вводят субъекту, например, смешивают в одном и том же объеме инфузии. В других вариантах осуществления одновременное введение включает раздельное введение ингибитора CD19 и ингибитора В-клеток, например, введение каждого из них происходит в пределах заданного временного интервала (например, в пределах 15, 30 или 45 минут друг от друга).

В некоторых вариантах осуществления начало доставки ингибитора CD19 и начало доставки ингибитора В-клеток находятся в пределах 1, 2, 3, 4, 6, 12, 18 или 24 часов друг от друга или в пределах 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 60, 80 или 100 дней друг от друга. В некоторых вариантах осуществления конец доставки ингибитора CD19 и конец доставки ингибитора В-клеток находятся в пределах 1, 2, 3, 4, 6, 12, 18 или 24 часов друг от друга или в пределах 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 60, 80 или 100 дней друг от друга. В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора CD19 (например, инфузией) и конец доставки ингибитора В-клеток (например, инфузией) перекрывается в пределах по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30 или 45 минут.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор В-клеток вводят до тех пор, пока в организме субъекта присутствует (например, размножается) одна или более клеток, экспрессирующих молекулу CAR, которая связывает CD19. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD19 вводят до тех пор, пока в организме субъекта присутствует (например, размножается) одна или более клеток, экспрессирующих молекулу CAR, которая связывает один или более из: CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b или CD79a.

Изобретение включает (помимо прочего) тип клеточной терапии, при которой Т-клетки генетически модифицированы для экспрессии химерного антигенного рецептора (CAR), и CAR Т-клетка вводится нуждающемуся в этом реципиенту. Вводимая клетка способна убивать опухолевые клетки у реципиента. CAR-модифицированные Т-клетки, в отличие от терапии антителами, способны реплицироваться *in vivo*, что обеспечивает длительное персистирование, которое может привести к продолжительному контролю опухоли. В различных аспектах вводимые пациенту Т-клетки или их потомство персистирует в организме пациента в течение как минимум четырех месяцев, пяти месяцев, шести месяцев, семи месяцев, восьми месяцев, девяти месяцев, десяти месяцев, одиннадцати месяцев, двенадцати месяцев, тринадцати месяцев, четырнадцати месяцев, пятнадцати месяцев, шестнадцати месяцев, семнадцати месяцев, восемнадцати месяцев, девятнадцати месяцев, двадцати месяцев, двадцати одного месяца, двадцати двух месяцев, двадцати трех месяцев, двух лет, трех лет, четырех лет или пяти лет после введения Т-клеток пациенту. Изобретение также включает тип клеточной терапии, при которой иммунные эффекторские клетки, например НК-клетки или Т-клетки, модифицируют, например, *in vitro* транскрибируемой РНК, для обеспечения временной экспрессии

химерного антигенного рецептора (CAR), и клетку, экспрессирующую CAR (например, CART), вводят нуждающемуся в этом реципиенту. Введенная клетка способна убивать раковые клетки у реципиента. Таким образом, в различных аспектах вводимые пациенту клетки, экспрессирующие CAR, например Т-клетки, присутствуют менее одного месяца, например, в течение трех недель, двух недель, одной недели после введения пациенту клетки, экспрессирующей CAR, например Т-клетки.

Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, противораковый иммунный ответ, вызванный модифицированными CAR Т-клетками, может быть активным или пассивным иммунным ответом или, альтернативно, может быть обусловленным прямым или опосредованным иммунным ответом. В одном из аспектов Т-клетки, трансдуцированные CAR (например, CD19 CAR), специфически секретируют провоспалительные цитокины и проявляют мощную цитолитическую активность в ответ на раковые клетки человека, экспрессирующие целевой антиген (например, CD19), являются устойчивыми к подавлению растворимого целевого антигена, опосредуют неспецифическую гибель и опосредуют регрессию установленного рака человека. Например, раковые клетки с более низким уровнем антигена в гетерогенной области раковых клеток, экспрессирующих целевой антиген, могут быть подвержены непрямому разрушению Т-клетками, перенаправленными на целевой антиген, которые ранее реагировали на смежные антиген-положительные раковые клетки.

В одном из аспектов CAR-модифицированные клетки по изобретению, например полностью человеческие CART-клетки, могут находиться в виде вакцины для *ex vivo* иммунизации и/или *in vivo* терапии млекопитающего. В одном из аспектов млекопитающее является человеком.

Что касается *ex vivo* иммунизации, до введения клетки в млекопитающее по меньшей мере один из следующих процессов происходит *in vitro*: i) размножение клеток, ii) введение в клетки нуклеиновой кислоты, кодирующей CAR, или iii) криоконсервация клетки.

Процедуры *ex vivo* хорошо известны в данной области техники и более подробно описаны ниже. Вкратце, клетки выделяют из млекопитающего (например, человека) и генетически модифицируют (т.е. трансдуцируют или трансфицируют *in vitro*) раскрытым в настоящем описании вектором, экспрессирующим CAR. CAR-модифицированную клетку можно вводить реципиенту-млекопитающему, чтобы обеспечить терапевтическое преимущество. Реципиент-млекопитающее может быть человеком, а CAR-модифицированная клетка может быть аутологичной по отношению к реципиенту. Альтернативно, клетки могут быть аллогенными, сингенными или ксеногенными по отношению к реципиенту.

Процедура *ex vivo* экспрессии гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников, описанная в патенте США 5199942, включенном в настоящее описание в виде ссылки, может быть применена к клеткам по настоящему изобретению. В данной области также известны другие подходящие способы, поэтому настоящее изобретение не ограничивается каким-либо конкретным способом *ex vivo* экспрессии клеток. Вкратце, *ex vivo* культивирование и размножение Т-клеток могут включать: (1) сбор CD34+ гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников у млекопитающих из периферической крови или эксплантатов костного мозга; и (2) *ex vivo* размножение таких клеток. Для культивирования и размножения клеток, дополнительно к клеточным факторам роста, описанным в патенте США 5199942, можно использовать другие факторы, такие как flt3-L, IL-1, IL-3 и лиганд c-kit.

В дополнение к использованию вакцины на основе клеток с точки зрения *ex vivo* иммунизации, в настоящем описании также раскрыты композиции и способы *in vivo*

иммунизации для получения иммунного ответа у пациента, направленного против антигена.

Как правило, клетки, активированные и размноженные, как раскрыто в настоящем описании, могут быть использованы в лечении и профилактике заболеваний, которые возникают у лиц с ослабленным иммунитетом. В частности, раскрытые в настоящем описании клетки, экспрессирующие CAR, используют для лечения заболеваний, расстройств и состояний, связанных с экспрессией одного или более В-клеточных антигенов. В некоторых аспектах клетки используют для лечения пациентов с риском развития заболеваний, расстройств и состояний, связанных с экспрессией одного или более В-клеточных антигенов. Таким образом, настоящее изобретение предоставляет (среди прочего) способы лечения или профилактики заболеваний, расстройств и состояний, связанных с экспрессией В-клеточного антигена, включающего введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества раскрытых в настоящем описании клеток, экспрессирующих CD19 CAR, в комбинации с одним или более раскрытыми в настоящем описании ингибиторами В-клеток.

Настоящее изобретение также относится к способам ингибирования пролиферации или уменьшения популяции клеток, экспрессирующих CD19, причем способы включают контактирование популяции клеток, содержащих клетку, экспрессирующую CD19, с раскрытой в настоящем описании клеткой, экспрессирующей анти-CD19 CAR, которая связывается с клеткой, экспрессирующей CD19, и контактирование популяции клеток, экспрессирующих CD19, с одним или более раскрытыми в настоящем описании ингибиторами В-клеток. В конкретном аспекте настоящее изобретение относится к способам ингибирования пролиферации или уменьшения популяции раковых клеток, экспрессирующих CD19, причем способы включают контактирование популяции опухолевых клеток, экспрессирующих CD19, с раскрытой в настоящем описании клеткой, экспрессирующей CAR CD19, которая связывается с клеткой, экспрессирующей CD19, и контактирование клетки, экспрессирующей CD19, с одной или более раскрытыми в настоящем описании В-клетками. В одном из аспектов настоящее изобретение относится к способам ингибирования пролиферации или уменьшения популяции раковых клеток, экспрессирующих CD19, причем способы включают контактирование популяции опухолевых клеток, экспрессирующих CD19, с раскрытой в настоящем описании клеткой, экспрессирующей CAR CD19, которая связывается с клеткой, экспрессирующей CD19, и контактирование клетки, экспрессирующей CD19, с одной или более раскрытыми в настоящем описании В-клетками. В некоторых аспектах комбинация раскрытой в настоящем описании клетки, экспрессирующей анти-CD19 CAR, и одной или более раскрытых в настоящем описании В-клеток уменьшает количество или процент клеток и/или раковых клеток на по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 95% или, по меньшей мере, 99% у субъекта или животной модели гематологического рака или другого рака, связанного с клетками, экспрессирующими CD19, относительно отрицательного контроля. В одном из аспектов субъект является человеком.

Настоящее изобретение также относится к способам ингибирования пролиферации или уменьшения популяции клеток, содержащей клетки, экспрессирующие CD19, и клетки, экспрессирующие второй В-клеточный антиген. В одном из аспектов CD19 и второй В-клеточный антиген экспрессируются одними и теми же клетками в популяции. В другом аспекте CD19 и второй В-клеточный антиген экспрессируются разными подмножествами клеток внутри популяции. В другом аспекте CD19 и второй В-

клеточный антиген экспрессируются перекрывающимися подмножествами клеток внутри популяции, так что некоторые клетки экспрессируют CD19 и второй В-клеточный антиген, некоторые клетки экспрессируют CD19, а некоторые клетки экспрессируют второй В-клеточный антиген.

5 Настоящее изобретение также относится к способам ингибирования пролиферации или уменьшения популяции клеток, экспрессирующих CD19 и второй В-клеточный антиген, причем способы включают (i) контактирование популяции клеток, содержащих клетку, экспрессирующую CD19, с раскрытой в настоящем описании клеткой, экспрессирующей анти-CD19 CAR, которая связывается с клеткой, экспрессирующей

10 CD19, и (ii) контактирование второй клетки, экспрессирующей анти-В-клеточный антиген, со второй раскрытой в настоящем описании клеткой, экспрессирующей CAR, которая связывается со второй клеткой, экспрессирующей В-клеточный антиген. В конкретном аспекте настоящее изобретение относится к способам ингибирования пролиферации или уменьшения популяции раковых клеток, экспрессирующих CD19 и

15 второй В-клеточный антиген, причем способы включают (i) контактирование популяции клеток, содержащих клетку, экспрессирующую CD19, с раскрытой в настоящем описании клеткой, экспрессирующей анти-CD19 CAR, которая связывается с клеткой, экспрессирующей CD19, и (ii) контактирование второй клетки, экспрессирующей анти-

20 В-клеточный антиген, со второй раскрытой в настоящем описании клеткой, экспрессирующей CAR, которая связывается со второй клеткой, экспрессирующей В-клеточный антиген. В одном из аспектов настоящее изобретение относится к способам ингибирования пролиферации или уменьшения популяции раковых клеток, экспрессирующих CD19 и/или второй В-клеточный антиген, причем способы включают

25 (i) контактирование популяции клеток, содержащих клетку, экспрессирующую CD19, с раскрытой в настоящем описании клеткой, экспрессирующей анти-CD19 CAR, которая связывается с клеткой, экспрессирующей CD19, и (ii) контактирование второй клетки, экспрессирующей анти-В-клеточный антиген, со второй раскрытой в настоящем описании клеткой, экспрессирующей CAR, которая связывается со второй клеткой, экспрессирующей В-клеточный антиген. В некоторых аспектах комбинация раскрытой

30 в настоящем описании клетки, экспрессирующей анти-CD19-CAR, со второй раскрытой в настоящем описании клеткой, экспрессирующей CAR, уменьшает количество или процент клеток и/или раковых клеток на по меньшей мере 25%, при по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 95% или, по

35 меньшей мере, на 99% у субъекта или животной модели гематологического рака или другого рака, связанного с клетками, экспрессирующими CD19 и/или второй В-клеточный антиген, относительно отрицательного контроля. В одном из аспектов субъект является человеком.

Настоящее изобретение также относится к способам профилактики, лечения и/или

40 контроля заболевания, связанного с клетками экспрессирующими CD19 (например, гематологическим раком или нетипичным раком, экспрессирующим CD19), причем способы включают введение нуждающемуся в лечении субъекту клетки, экспрессирующей анти-CD19 CAR, которая связывается с клеткой, экспрессирующей CD19, и введение одного или более раскрытых в настоящем описании ингибиторов В-

45 клеток. В одном из аспектов субъект является человеком. Неограничивающие примеры нарушений, связанных с клетками, экспрессирующими CD19, включают аутоиммунные нарушения (такие как волчанка), воспалительные заболевания (такие как аллергия и астма) и раковые заболевания (такие как гематологические раковые образования или

атипичные раковые образования, при которых происходит экспрессия CD19).

Настоящее изобретение также относится к способам профилактики, лечения и/или контроля заболевания, связанного с клетками, экспрессирующими CD19 и/или второй В-клеточный антиген (например, гематологическим раком или атипичным раком, для которого характерна экспрессия CD19 и/или второго В-клеточного антигена), причем 5 способы включают введение нуждающемуся в этом субъекту клетки, экспрессирующей анти-CD19 CAR, которая связывается с клеткой, экспрессирующей CD19, и ингибитор В-клеток.

Настоящее изобретение также относится к способам профилактики, лечения и/или 10 контроля заболевания, связанного с клетками, экспрессирующими CD19, причем способы включают введение нуждающемуся в этом субъекту, анти-CD19 CART клетки по изобретению, которая связывается с клеткой, экспрессирующей CD19. В одном из аспектов субъект является человеком.

Настоящее изобретение также предоставляет способы профилактики развития рецидива заболевания, связанного с клетками, экспрессирующими CD19, причем 15 способы включают введение нуждающемуся в этом субъекту, анти-CD19 CART клетки по изобретению, которая связывается с клеткой, экспрессирующей CD19. В одном из аспектов способы включают введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества раскрытых в настоящем описании анти-CD19 CART-клеток, которые 20 связываются с клетками, экспрессирующими CD19, в сочетании с эффективным количеством другой терапии.

В одном из аспектов изобретение относится к способу лечения рака у субъекта. Способ включает введение субъекту клетки, экспрессирующей CD19 CAR, например раскрытой в настоящем описании Т-клетки, в комбинации с ингибитором В-клеток, 25 обеспечивая таким образом лечение рака у субъекта. Примером рака, который поддается лечению раскрытыми в настоящем описании способами, является рак, связанный с экспрессией CD19. В одном из вариантов осуществления заболевание представляет собой плотную опухоль или гемобластоз. В одном из вариантов осуществления заболевание представляет собой гематологический рак, например, как раскрыто в 30 настоящем описании.

Не относящиеся к раку индикаторы, связанные с экспрессией CD19, включают, без ограничения, например, аутоиммунное заболевание (например, волчанку), воспалительные заболевания (аллергию и астму) и трансплантацию.

В некоторых вариантах осуществления рак, который поддается лечению с помощью 35 раскрытой в настоящем описании комбинации, представляет собой множественную миелому. Множественная миелома представляет собой рак крови, характеризующийся накоплением клона плазматических клеток в костном мозге. Современные методы терапии множественной миеломы включают, без ограничения, лечение с помощью леналидомида, который является аналогом талидомида. Леналидомид обладает 40 активностью, которая включает противоопухолевую активность, подавление ангиогенеза и иммуномодуляцию. В некоторых вариантах осуществления CD19 CAR, например, как раскрыто в настоящем описании, можно использовать для нацеливания на клетки миеломы. В некоторых вариантах осуществления раскрытая в настоящем описании комбинация может быть использована с одной или более дополнительными 45 видами терапии, например, лечением лоналидомидом.

Раскрытые в настоящем описании клетки, экспрессирующие CAR, могут вводиться либо отдельно, либо в виде фармацевтической композиции в комбинации с разбавителями и/или другими компонентами, такими как IL-2 или другими цитокинами

или популяциями клеток.

Гематологические виды рака

Гематологические раковые состояния - это виды рака, такие как лейкемия, лимфома и злокачественные лимфопролиферативные состояния, которые поражают клетки крови, костный мозг и лимфатическую систему.

В одном из вариантов осуществления гематологический рак представляет собой лейкемию. В одном из вариантов осуществления рак выбирают из группы, состоящей из одного или более острых лейкозов, включая, без ограничения, острый В-клеточный лимфоидный лейкоз (BALL), острый Т-клеточный лимфоидный лейкоз (TALL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), острый лимфоидный лейкоз (ALL); одного или более острых лейкозов, включая, без ограничения, хроническую миелогенную лейкемию (CML), хроническую лимфоцитарную лейкемию (CLL); дополнительные гематологические раковые заболевания или гематологические состояния, включая, без ограничения, лимфому мантийных клеток (MCL), В-клеточную пролимфоцитарную лейкемию, бластоидную плазмцитойдную дендритоклеточную неоплазию, лимфому Беркитта, диффузную В-крупноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому, волосатоклеточный лейкоз, мелкоклеточную или крупноклеточную фолликулярную лимфому, злокачественные лимфопролиферативные состояния, MALT-лимфому, лимфому маргинальной зоны, множественную миелому, миелодисплазию и миелодиспластический синдром, неходжкинскую лимфому, лимфому Ходжкина, плазмбластическую лимфому, неоплазию плазмцитойдных дендритных клеток, макроглобулинемию Вальденстрема и "прелейкемию", которые представляют собой разнообразную совокупность гематологических состояний, объединенных неэффективным продуцированием (или дисплазией) миелоидных клеток крови.

Заболевания, связанные с экспрессией CD19, CD20 или CD22, включают, без ограничения, атипичные и/или неклассические раковые заболевания, злокачественные опухоли, предраковые состояния или пролиферативные заболевания, для которых характерна экспрессия CD19, CD20 или CD22; и любую их комбинацию.

Лейкемия может быть классифицирована как острый лейкоз и хронический лейкоз. Острый лейкоз может быть далее классифицирован как острый миелогенный лейкоз (AML) и острый лимфоидный лейкоз (ALL). Хронический лейкоз включает хроническую миелогенную лейкемию (CML) и хроническую лимфоцитарную лейкемию (CLL). Другие связанные с этим состояния включают миелодиспластические синдромы (MDS, ранее известные как "прелейкемия"), которые представляют собой разнообразный набор гематологических состояний, объединенных неэффективным продуцированием (или дисплазией) миелоидных клеток крови и риском их трансформации в AML.

Лимфома - это группа опухолей клеток крови, развивающихся из лимфоцитов. Иллюстративные лимфомы включают неходжкинскую лимфому и лимфому Ходжкина.

В одном из аспектов изобретение относится к способу лечения млекопитающего, имеющего лимфому Ходжкина, включающему введение млекопитающему эффективного количества клеток, экспрессирующих молекулу CD19 CAR, например, раскрытую в настоящем описании молекулу CD19 CAR, и ингибитор В-клеток.

В одном из аспектов композиции и CART клетки или NK-клетки, экспрессирующие CAR, по настоящему изобретению особенно пригодны для лечения В-клеточных злокачественных новообразований, таких как неходжкинские лимфомы, например DLBCL, фолликулярная лимфома или CLL.

Неходжкинская лимфома (NHL) представляет собой группу опухолей из лимфоцитов, образованных либо из В-, либо из Т-клеток. NHL может возникнуть в любом возрасте

и часто характеризуется лимфатическими узлами, которые по размеру больше обычных, потерей веса и лихорадкой. Различные типы NHL классифицируются как агрессивными (быстрорастущими), тик и невыраженными (медленно растущими) типами. В-клеточные неходжкинские лимфомы включают лимфому Беркитта, хроническую лимфоцитарную лейкемию/мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (CLL/SLL), диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому, иммунобластную крупноклеточную лимфому, В-лимфобластную лимфому из клеток-предшественников и лимфому мантийных клеток. Примеры Т-клеточных неходжкинских лимфом включают грибковые микозы, анапластическую крупноклеточную лимфому и Т-лимфобластную лимфому из клеток предшественников. Лимфомы, которые развиваются после трансплантации костного мозга или стволовых клеток, обычно являются В-клеточными не-ходжкинскими лимфомами. См., например, Maloney. NEJM. 366.21(2012):2008-16.

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL) представляет собой форму NHL, которая развивается из В-клеток. DLBCL - это агрессивная лимфома, которая может возникать в лимфатических узлах или вне лимфатической системы, например, в желудочно-кишечном тракте, яичниках, щитовидной железе, коже, груди, кости или головном мозге. При DLBCL обычно наблюдаются три варианта клеточной морфологии: центробластная, иммунобластная и анапластическая. Центробластная морфология наиболее распространена и имеет вид лимфоцитов среднего и крупного размера с минимальным количеством цитоплазмы. Существует несколько подтипов DLBCL. Например, первичная лимфома центральной нервной системы - это тип DLBCL, который поражает только мозг, называется и лечится иначе, чем DLBCL, которая поражает области вне мозга. Другим типом DLBCL является первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, которая часто встречается у более молодых пациентов и быстро растет в грудной клетке. Симптомы DLBCL включают безболезненное быстрое набухание в области шеи, подмышки или паху, вызванное увеличенными лимфатическими узлами. У некоторых субъектов опухоль может быть болезненной. Другие симптомы DLBCL включают ночную потливость, необъяснимые приступы лихорадки и потерю веса. Хотя большинство пациентов с DLBCL являются взрослыми, это заболевание иногда встречается у детей. Лечение DLBCL включает химиотерапию (например, циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином, преднизолоном, этопозидом), антитела (например, ритуксан), радиацию или трансплантацию стволовых клеток.

Фолликулярная лимфома является типом неходжкинской лимфомы и представляет собой лимфому из В-клеток центра фолликула (центроцитов и центробластов), которая имеет по меньшей мере частично фолликулярную структуру. Клетки фолликулярной лимфомы экспрессируют В-клеточные маркеры CD10, CD19, CD20 и CD22.

Фолликулярные клетки лимфомы обычно являются отрицательными по CD5.

Морфологически опухоль фолликулярной лимфомы состоит из фолликулов, содержащих смесь центроцитов (также называемых центрами фолликула из клеток с расщепленным ядром или маленьких клеток) и центробластов (также называемых центрами фолликула из крупных клеток с нерасщепленным ядром или крупных клеток). Фолликулы окружены незлокачественными клетками, в основном Т-клетками. Фолликулы содержат преимущественно центроциты с меньшим количеством центробластов. Морфологическая классификация этого заболевания согласно Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) является следующей: 1 степень (<5 центробластов поле зрения при большом увеличении (hpf), 2 степень (6-15 центробластов/hpf), 3 степень (> 15 центробластов/hpf). 3 степень далее подразделяется на следующие классы: класс 3А (все еще присутствуют

центроциты); класс 3В (фолликулы состоят почти полностью из центробластов). Лечение фолликулярной лимфомы включает химиотерапию, например, алкилирующими агентами, нуклеозидными аналогами, схемы лечения, содержащие антрациклин, например комбинированную терапию, называемую СНОР - циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизон/преднизолон, антитела (например, ритуксимаб), радиоиммунотерапию и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

CLL - это В-клеточное злокачественное новообразование, характеризующееся пролиферацией неопластических клеток и их накоплением в костном мозге, крови, лимфатических узлах и селезенке. Медианный возраст при, котором диагностируют CLL, составляет примерно 65 лет. Современные методы лечения включают химиотерапию, лучевую терапию, биологическую терапию или трансплантацию костного мозга. Иногда симптомы лечат хирургическим путем (например, спленэктомией, удалением увеличенной селезенки) или лучевой терапией (например, опухших лимфатических узлов). Химиотерапевтические агенты для лечения CLL включают, например, флударабин, 2-хлородеоксиаденозин (кладрибин), хлорамбуцил, винкристин, пентостатин, циклофосфамид, алектумаб (Campath-1H), доксорубин и преднизон. Биологическая терапия CLL включает антитела, например, алектумаб, ритуксимаб и офатумумаб; а также терапию ингибиторами тирозинкиназы. Для классификации стадии CLL можно использовать ряд критериев, например, систему Райя (Rai) или Бинета (Binet). Согласно системе Райя, CLL имеет пять стадий: стадия 0: наличие только лимфоцитоза; стадия I: наличие лимфаденопатии; стадия II: наличие спленомегалии, лимфаденопатии или того и другого; стадия III: наличие анемии, органомегалии или того и другого (прогрессирование определяется по потере веса, усталости, лихорадке, массивной органомегалии и быстро растущему числу лимфоцитов); и стадия IV: наличие анемии, тромбоцитопении, органомегалии или их комбинации. Согласно системе Бинета, выделяют три стадии: стадия A: наличие лимфоцитоза, увеличение менее трех лимфатических узлов (этот этап включает всех пациентов на стадии 0 по системе Райя, половину пациентов на стадии I по системе Райя и одну треть пациентов на стадии II по системе Райя); стадия B: увеличены три или более лимфатических узла; и стадия C: наличие анемии или тромбоцитопении, или того и другого. Эти системы классификации могут быть объединены с измерениями мутации генов иммуноглобулина, чтобы получить более точную характеристику состояния заболевания. Наличие мутированных генов иммуноглобулина коррелирует с улучшенным прогнозом.

В другом варианте осуществления клетки, экспрессирующие CAR, по настоящему изобретению используют для лечения рака или лейкемии, например, лейкемических стволовых клеток. Например, лейкемические стволовые клетки представляют собой лейкемические CD34+/CD38-клетки.

Заболевания и/или расстройства, связанные с CD20 и CD22

Настоящее изобретение относится, помимо прочего, к композициям и способам лечения заболевания, связанного с экспрессией CD20 или CD22, или состояния, связанного с клетками, которые экспрессируют CD20 или CD22, включая, например, пролиферативное заболевание, такое как рак, злокачественное новообразование или предраковое состояние; или является не относящимся к раку индикатором, связанным с клетками, которые экспрессируют CD20 или CD22. В одном из аспектов рак, связанный с экспрессией CD22, представляет собой гематологический рак, например раскрытый в настоящем описании гематологический рак.

Также могут быть включены не относящиеся к раку индикаторы, связанные с экспрессией CD20 или CD22. Не относящиеся к раку индикаторы, связанные с

экспрессией CD20 или CD22, включают, без ограничения, например аутоиммунное заболевание (например, волчанку, ревматоидный артрит, аутоиммунную гемолитическую анемию с рассеянным склерозом, истинную эритроцитарную аплазию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, синдром Эванса, васкулит, буллезные расстройства кожи, сахарный диабет 1-го типа, синдром Шегрена, анти-NMDA-рецепторный энцефалит и болезнь Девика, офтальмопатию Грейвса и аутоиммунный панкреатит), воспалительные заболевания (аллергию и астму) и трансплантацию плотных органов или гемопоэтических клеток.

Раскрытые в настоящем описании композиции и способы могут быть использованы для лечения гематологических заболеваний, включая, без ограничения, миелодисплазию, анемию, пароксизмальную ночную гемоглобинурию, апластическую анемию, приобретенную истинную эритроцитарную анемию, анемию Даймонда-Блэкфана, анемию Фанкони, цитопению, амегакариоцитарную тромбоцитопению, миелопролиферативные расстройства, полицитемию вера, эссенциальный тромбоцитоз, миелофиброз, гемоглобинопатии, серповидноклеточную анемию, большую β -талассемию и другие.

В одном из аспектов изобретение относится к способам лечения заболевания, связанного с экспрессией CD22. В одном из аспектов изобретение относится к способам лечения заболевания, в котором часть опухолевых клеток являются CD20- или CD22-отрицательными, а часть опухолевых клеток являются CD20- или CD22-положительными. Например, CAR по изобретению пригоден для лечения пациентов, которые подверглись лечению заболевания, связанного с экспрессией CD20 или CD22, где субъект, подвергшийся лечению, имеющему отношение к экспрессии CD20 или CD22, имеет заболевание, связанное с экспрессией CD20 или CD22.

В одном из аспектов изобретение относится к способу подавления роста опухолевой клетки, экспрессирующей CD20 или CD22, включающему контактирование опухолевой клетки с CD20 или клеткой CD22 CAR (например, Т-клеткой или НК-клеткой) по настоящему изобретению, при котором в ответ на антиген CART активируется и нацеливается на раковую клетку, подавляя при этом рост опухоли.

В одном из аспектов изобретение относится к способу лечения рака у субъекта. Способ включает введение субъекту клетки, экспрессирующей CD20 или CD22 CAR (например, Т-клетки или НК-клетки), по настоящему изобретению, таким образом обеспечивая лечение рака у субъекта. Примером рака, который поддается лечению клеткой, экспрессирующей CD20 или CD22 CAR (например, Т-клеткой или НК-клеткой), по изобретению является рак, связанный с экспрессией CD20 или CD22. Пример рака, который поддается лечению клеткой, экспрессирующей CD20 или CD22 CAR (например, Т-клеткой или НК-клеткой), по изобретению, включает, без ограничения, раскрытый в настоящем описании гематологический рак.

Изобретение включает тип клеточной терапии, где клетки (например, Т-клетки или НК-клетки) генетически модифицированы для экспрессии химерного антигенного рецептора (CAR), и экспрессирующая клетка CAR (например, Т-клетка или НК-клетка) вводится нуждающемуся в этом реципиенту. Вводимая клетка способна убивать опухолевые клетки у реципиента. В отличие от терапий антителами, CAR-модифицированные клетки (например, Т-клетки или НК-клетки) способны реплицироваться *in vivo*, что обеспечивает длительное персистирование, которое может привести к продолжительному контролю опухоли. В различных аспектах вводимые пациенту клетки (например, Т-клетки или НК-клетки) или их потомство персистирует в организме пациента в течение минимум четырех месяцев, пяти месяцев, шести месяцев,

семи месяцев, восьми месяцев, девяти месяцев, десяти месяцев, одиннадцати месяцев, двенадцати месяцев, тринадцати месяцев, четырнадцати месяцев, пятнадцати месяцев, шестнадцати месяцев, семнадцати месяцев, восемнадцати месяцев, девятнадцати месяцев, двадцати месяцев, двадцати одного месяца, двадцати двух месяцев, двадцати трех месяцев, двух лет, трех лет, четырех лет или пяти лет после введения пациенту Т-клеток.

Изобретение также включает тип клеточной терапии, где иммунные эффекторныe клетки, например НК-клетки или Т-клетки, модифицируют, например, *in vitro* транскрибируемой РНК для обеспечения временной экспрессии химерного антигенного рецептора (CAR), и клетку, экспрессирующую CAR (например, CART или НК-клетку, экспрессирующую CAR), вводят нуждающемуся в этом реципиенту. Введенная клетка способна убивать раковые клетки у реципиента. Таким образом, в различных аспектах вводимые пациенту клетки, экспрессирующие CAR, например Т-клетки или НК-клетки, персистируют менее одного месяца, например, три недели, две недели, одну неделю, после введения пациенту клетки, экспрессирующей CAR, например Т-клетки или НК-клетки.

Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, противораковый иммунный ответ, вызванный CAR-модифицированными клетками (например, Т-клетками или НК-клетками) может быть активным или пассивным иммунным ответом или, альтернативно, может быть обусловленным прямым или опосредованным иммунным ответом. В одном из аспектов клетки, трансдуцированные CAR (например, Т-клетки или НК-клетки), специфически секретируют провоспалительные цитокины и проявляют мощную цитолитическую активность в ответ на раковые клетки человека, экспрессирующие CD20 или CD22, являются устойчивыми к подавлению растворимого CD20 или CD22, опосредуют неспецифическую гибель и опосредуют регрессию установленной опухоли человека. Например, раковые клетки с более низким уровнем антигена в гетерогенной области опухолевых клеток, экспрессирующих CD20 или CD22, могут быть подвержены непрямоу разрушению Т-клетками, перенаправленными на CD20 или CD22, которые ранее реагировали на смежные антиген-положительные раковые клетки.

В одном из аспектов CAR-модифицированные клетки (например, Т-клетки или НК-клетки) по изобретению, например полностью человеческие CART-клетки, могут находиться в виде вакцины для *ex vivo* иммунизации и/или *in vivo* терапии млекопитающего. В одном из аспектов млекопитающее является человеком.

Что касается *ex vivo* иммунизации, до введения клетки в млекопитающее по меньшей мере один из следующих процессов происходит *in vitro*: i) размножение клеток, ii) введение в клетки нуклеиновой кислоты, кодирующей CAR, или iii) криоконсервация клетки.

Процедуры *ex vivo* хорошо известны в данной области техники и более подробно описаны ниже. Вкратце, клетки выделяют из млекопитающего (например, человека) и генетически модифицируют (т.е. трансдуцируют или трансфицируют *in vitro*) раскрытым в настоящем описании вектором, экспрессирующим CAR. CAR-модифицированную клетку можно вводить реципиенту-млекопитающему, чтобы обеспечить терапевтическое преимущество. Реципиент-млекопитающее может быть человеком, а CAR-модифицированная клетка может быть аутологичной по отношению к реципиенту. Альтернативно, клетки могут быть аллогенными, сингенными или ксеногенными по отношению к реципиенту.

Процедура *ex vivo* экспрессии гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников, описанная в патенте США 5199942, включенном в настоящее описание в виде ссылки, может быть применена к клеткам по настоящему изобретению. В данной области также известны другие подходящие способы, поэтому настоящее

изобретение не ограничивается каким-либо конкретным способом *ex vivo* экспрессии клеток. Вкратце, *ex vivo* культивирование и размножение Т-клеток включает: (1) сбор CD34+ гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников у млекопитающих из периферической крови или эксплантатов костного мозга; и (2) *ex vivo* размножение таких клеток. Для культивирования и размножения клеток, дополнительно к клеточным факторам роста, описанным в патенте США 5199942, можно использовать другие факторы, такие как flt3-L, IL-1, IL-3 и лиганд c-kit.

В дополнение к использованию вакцины на основе клеток с точки зрения *ex vivo* иммунизации, в настоящем описании также раскрыты композиции и способы *in vivo* иммунизации для получения у пациента иммунного ответа, направленного против антигена.

Как правило, клетки, активированные и размноженные, как раскрыто в настоящем описании, могут быть использованы в лечении и профилактике заболеваний, которые возникают у лиц с ослабленным иммунитетом. В частности, CAR-модифицированные клетки (например, Т-клетки или НК-клетки) по изобретению используются для лечения заболеваний, расстройств и состояний, связанных с экспрессией CD20 или CD22. В некоторых аспектах клетки по изобретению используют для лечения пациентов с риском развития заболеваний, расстройств и состояний, связанных с экспрессией CD20 или CD22. Таким образом, настоящее изобретение относится к способам лечения или профилактики заболеваний, расстройств и состояний, связанных с экспрессией CD20 или CD22, включающим введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества CAR-модифицированных клеток (например, Т-клеток или НК-клеток) по изобретению.

В одном из аспектов клетки, экспрессирующие CAR, по изобретению могут быть использованы для лечения пролиферативного заболевания, такого как рак или злокачественное новообразование, или предраковое состояние. В одном из аспектов рак, связанный с экспрессией CD20 или CD22, представляет собой гематологический рак, прелейкемию, гиперпролиферативное расстройство, гиперплазию или дисплазию, которые характеризуются аномальным ростом клеток.

CAR-модифицированные клетки по изобретению могут вводиться либо отдельно, либо в виде фармацевтической композиции в комбинации с разбавителями и/или другими компонентами, такими как IL-2 или другими цитокинами или популяциями клеток.

Настоящее изобретение также относится к способам подавления пролиферации или уменьшения популяции клеток, экспрессирующих CD20 или CD22, причем способы включают контактирование популяции клеток, содержащих клетку, экспрессирующую CD20 или CD22, с клеткой, экспрессирующей CD20 или CD22 CAR, по изобретению, которая связывается с клеткой, экспрессирующей CD20 или CD22. В конкретном аспекте настоящее изобретение относится к способам подавления пролиферации или уменьшения популяции раковых клеток, экспрессирующих CD20 или CD22, причем способы включают контактирование популяции опухолевых клеток, экспрессирующих CD20 или CD22, с клеткой, экспрессирующей CD20 или CD22 CAR, по изобретению, которая связывается с клеткой, экспрессирующей CD20 или CD22. В одном из аспектов настоящее изобретение относится к способам подавления пролиферации или уменьшения популяции раковых клеток, экспрессирующих CD20 или CD22, причем способы включают контактирование популяции опухолевых клеток, экспрессирующих CD20 или CD22, CD20 или CD22 CART клеткой по изобретению, которая связывается с клеткой, экспрессирующей CD20 или CD22. В некоторых аспектах клетка, экспрессирующая CD20 или CD22 CAR, по изобретению уменьшает количество или процент клеток и/или

раковых клеток на по меньшей мере 22%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 95% или, по меньшей мере, 99% у субъекта или животной модели В-клеточного злокачественного новообразования или другого рака, связанного с клетками, экспрессирующими CD20 или CD22, относительно отрицательного контроля. В одном из аспектов субъект является человеком.

Настоящее изобретение предоставляет способы профилактики развития рецидива заболевания, связанного с клетками, экспрессирующими CD20 или CD22, причем способы включают введение нуждающемуся в этом субъекту клетку, экспрессирующую CD20 или CD22 CAR, по изобретению, которая связывается с клеткой, экспрессирующей CD20 или CD22. В одном из аспектов способы включают введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества раскрытой в настоящем описании клетки, экспрессирующей CD20 или CD22 CAR, которая связывается с клеткой, экспрессирующей CD20 или CD22, в комбинации с эффективным количеством другой терапии.

В некоторых вариантах осуществления клетка, экспрессирующая CD22, экспрессирует CD19, CD123, FLT-3, ROR-1, CD79b, CD179b, CD79a, CD10, CD34 и/или CD20. В некоторых вариантах осуществления клетка, экспрессирующая CD22, экспрессирует CD19. В некоторых вариантах осуществления клетка, экспрессирующая CD22, не экспрессирует CD19. В некоторых вариантах осуществления клетка, экспрессирующая CD20, экспрессирует CD19, CD123, FLT-3, ROR-1, CD79b, CD179b, CD79a, CD10, CD34 и/или CD22. В некоторых вариантах осуществления клетка, экспрессирующая CD20, экспрессирует CD19. В некоторых вариантах осуществления клетка, экспрессирующая CD20, не экспрессирует CD19.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта отсутствует ответ на CD19 CAR терапию. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается частичный ответ на CD19 CAR терапию. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается полный ответ на CD19 CAR терапию. В некоторых вариантах осуществления у субъекта не развивается рецидив после CD19 CAR терапии. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается частичный рецидив после CD19 CAR терапии. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается полный рецидив после CD19 CAR терапии.

В некоторых вариантах осуществления у рака или другого состояния, которое ранее реагировало на лечение клетками, экспрессирующими CD19 CAR, не демонстрирует экспрессию CD19. В некоторых вариантах осуществления рак или другое состояние, которое ранее реагировало на лечение клетками, экспрессирующими CD19 CAR, имеет уровни экспрессии CD19, на 10%, 20%, 30%, 40%, 50% или более ниже относительно уровней, когда рак или другое состояние реагировало на лечение клетками экспрессирующими CD19 CAR. В некоторых вариантах осуществления рак или другое состояние, которое ранее реагировало на лечение клетками, экспрессирующими CD19 CAR, демонстрирует экспрессию CD20, CD22, CD123 или любой их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления клетка, экспрессирующая CD20 или CD22 CAR, по изобретению вводится после развития рецидива рака или другого состояния, которое ранее лечили клеткой, экспрессирующей CD19 CAR. В некоторых вариантах осуществления клетку, экспрессирующую CD19 CAR, и клетку, экспрессирующую CD20 или CD22 CAR, вводят одновременно, как раскрыто в настоящем описании.

Абляция костного мозга

В одном из аспектов настоящее изобретение относится к композициям и способам абляции костного мозга. Например, в одном из аспектов изобретение предоставляет

композиции и способы для удаления, по меньшей мере, части существующего костного мозга у субъекта. В настоящем описании раскрыто, что в некоторых случаях клетка, экспрессирующая CD19, C20 или CD22 CAR, содержащая CAR по настоящему изобретению, уничтожает CD19, C20 или CD22-положительные миелоидные клетки-предшественники костного мозга.

В одном из аспектов изобретение предоставляет способ абляции костного мозга, включающий введение клетки CAR, экспрессирующей CD19, C20 или CD22 (например, Т-клетки или НК-клетки), по изобретению субъекту, нуждающемуся в абляции костного мозга. Например, способ по изобретению может быть использован для удаления какой-либо части или всего существующего костного мозга у субъекта, имеющего заболевание или расстройство, при котором трансплантация костного мозга или восстановление костного мозга являются эффективной стратегией лечения. В одном из аспектов способ абляции костного мозга по изобретению, включающий введение раскрытой в настоящем описании клетки CAR, экспрессирующей CD19, C20 или CD22 (например, Т-клетки или НК-клетки), проводят у субъекта перед трансплантацией костного мозга. Таким образом, в одном из аспектов способ по изобретению обеспечивает режим кондиционирования клеток перед трансплантацией костного мозга или стволовых клеток. В одном из аспектов трансплантация костного мозга включает трансплантацию стволовых клеток. Трансплантация костного мозга может включать трансплантацию аутологичных или аллогенных клеток.

Настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или расстройства, включающему введение клетки CAR, экспрессирующей CD19, C20 или CD22 (например, Т-клетки или НК-клетки), по изобретению для удаления, по меньшей мере, части существующего костного мозга. Этот способ может быть использован в качестве по меньшей мере части схемы лечения любого заболевания или расстройства, для лечения которого трансплантация костного мозга является эффективной. Иными словами, данный способ может быть использован для лечения любого субъекта, нуждающегося в трансплантации костного мозга. В одном из аспектов абляция костного мозга, включающая введение клетки CAR, экспрессирующей CD19, C20 или CD22 (например, Т-клетки или НК-клетки), полезна при лечении AML. В некоторых аспектах абляция костного мозга способом по настоящему изобретению полезна для лечения гематологического рака, плотной опухоли, гематологического заболевания, метаболического расстройства, ВИЧ, HTLV, лизосомальной болезни накопления и иммунодефицита.

Раскрытые в настоящем описании композиции и способы могут быть использованы для удаления, по меньшей мере, части существующего костного мозга для лечения гематологического рака, включая, без ограничения, раскрытые в настоящем описании раковые заболевания, например лейкемию, лимфому, миелому, ALL, AML, CLL, CML, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому (например, DLBCL или фолликулярную лимфому) и множественную миелому.

В одном из аспектов настоящее изобретение относится к способу лечения рака, включающему кондиционирование костного мозга, где по меньшей мере часть костного мозга субъекта удаляется с помощью клетки CD22 CAR (например, Т-клетки или НК-клетки) по изобретению. Например, в некоторых случаях костный мозг субъекта включает злокачественную клетку-предшественник, на которую может быть нацелена клетка C20 или CD22 CAR (например, Т-клетка или НК-клетка) и которая может быть удалена благодаря активности этой клетки CAR. В одном из аспектов терапия кондиционирования костного мозга включает введение трансплантата костного мозга

или стволовых клеток субъекту после удаления нативного костного мозга. В одном из аспектов восстановительную терапию костного мозга комбинируют с одной или более другими противораковыми терапиями, включая, без ограничения, противоопухолевую CAR терапию, химиотерапию, облучение и т.п.

- 5 В одном из аспектов перед инфузией костного мозга или трансплантацией стволовых клеток может потребоваться удаление введенных клеток, экспрессирующих CD19, CD20 или CD22 CAR. Удаление клетки CAR, экспрессирующей CD19, CD20 или CD22 (например, Т-клетки или NK-клетки), может быть осуществлено с помощью любой подходящей стратегии или терапии, включая, без ограничения, использование гена
- 10 самоубийства, ограниченное персистирование CAR, используя CAR, кодированные РНК, или анти-Т-клеточные способы лечения, включая антитела или химиотерапию.

Способы комбинированной терапии

- Комбинацию CAR, как раскрыто в настоящем описании (например, раскрытую в настоящем описании клетку, экспрессирующую CD20 CAR, CD22 CAR или CD19 CAR,
- 15 например, и один или более ингибиторов В-клеток, например, как раскрыто в настоящем описании), можно использовать в комбинации с другими известными агентами и видами терапии.

- Раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR (например, клетка, экспрессирующая CD20 CAR, CD22 CAR или CD19 CAR), необязательно один или более
- 20 ингибиторов В-клеток и/или по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент можно вводить одновременно, в одной и той же или в отдельных композициях или последовательно. В случае последовательного введения сначала можно вводить раскрытую в настоящем описании клетку, экспрессирующую CAR (например, клетку, экспрессирующую CD20 CAR, клетку, экспрессирующую CD22 CAR, или клетку,
- 25 экспрессирующую CD19 CAR), а дополнительный агент можно вводить вторым, или в обратном порядке.

- CAR терапия и/или другие терапевтические агенты (например, второй CAR терапевтический агент), процедуры или способы лечения могут предоставляться в периоды активного расстройства или в период ремиссии или период, когда заболевание
- 30 является менее активным. CAR терапию можно предоставлять перед другим лечением, одновременно с другим лечением, после другого лечения или во время ремиссии расстройства.

- Например, в некоторых вариантах осуществления CAR терапия назначается субъекту, имеющему заболевание, связанное с экспрессией CD19, CD20 или CD22, например рак.
- 35 Субъект может быть подвергнут анализу на наличие индикаторов реактивности или рецидива. В некоторых вариантах осуществления, если у субъекта обнаружен один или более признаков рецидива, например, сдвиг рамки и/или преждевременный стоп-кодон в CD19, назначается дополнительная терапия. В вариантах осуществления дополнительная терапия представляет собой ингибитор В-клеток. CD19 терапия может
- 40 быть продолжена (например, если у субъекта все еще имеется некоторое количество обнаруживаемых раковых клеток, экспрессирующих CD19) или может быть прекращена (например, когда результаты анализа риск-выгода позволяют прекратить терапию).

- В случае комбинированного введения CAR терапевтический агент и дополнительный агент (например, второй или третий агент) или все агенты можно вводить в количестве
- 45 или дозе, которая выше, ниже или равна количеству или дозе каждого агента, используемого отдельно, например, в виде монотерапии. В некоторых вариантах осуществления вводимое количество или доза CAR терапевтического агента, дополнительного агента (например второго или третьего агента) или всех агентов ниже

(например, на по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40% или по меньшей мере 50%), чем количество или доза каждого агента, используемого отдельно, например, в виде монотерапии. В других вариантах осуществления количество или доза CAR терапевтического агента, дополнительного агента (например, второго или третьего агента) или всех агентов, которая приводит к желаемому эффекту (например, лечению рака), ниже (например, ниже на по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40% или по меньшей мере 50%), чем количество или доза каждого агента, используемого отдельно, например, в виде монотерапии, требуемая для достижения такого же терапевтического эффекта.

В вариантах осуществления одно или более терапевтических средств в комбинированной терапии являются молекулой антитела. На раковые антигены могут быть нацелены моноклональные антитела, используемые для терапии. Показано, что моноклональное антитело (mAb) оказывает мощный противоопухолевый эффект, обеспечиваемый множеством механизмов, включая комплементарную цитотоксичность (CDC), антитело-зависимую клеточную цитотоксичность (ADCC) и прямое ингибирование клеток или индуцирующее апоптоз воздействие на опухолевые клетки, экспрессирующие повышенные уровни молекул-мишеней.

В дальнейших аспектах комбинация раскрытой в настоящем описании клетки, экспрессирующей CAR (например, клетки, экспрессирующей CD20 CAR, CD22 CAR или CD19 CAR, необязательно в комбинации с одним или более ингибиторами В-клеток), может быть использована в режиме лечения в комбинации с оперативным вмешательством, химиотерапией, облучением, ингибитором пути mTOR, иммунодепрессантами, такими как циклоспорин, азатиоприн, метотрексат, микофенолат и FK506, антителами или другими иммуно-аблятивными агентами, такими как CAMPATH, анти-CD3 антитела или другие антитела, цитоксином, флударабином, циклоспорином, FK506, рапамицином, микофенольной кислотой, стероидами, FR901228, цитокинами и лучевой терапией, пептидной вакциной, такой как описана в Izumoto et al. 2008 J Neurosurg 108:963-971.

В одном из вариантов осуществления комбинация раскрытой в настоящем описании клетки, экспрессирующей CD19, CD20 или CD22 CAR (например, и один или более ингибиторов В-клеток), может быть использована в комбинации с химиотерапевтическим агентом. Примеры химиотерапевтических агентов включают антрациклин (например, доксорубин (например, липосомальный доксорубин)); алкалоид винка (например, винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин); алкилирующий агент (например, циклофосфамид, декарбазин, мелфалан, ифосфамид, темозоломид); вырабатываемое иммунной клеткой антитело (например, алемтузамаб, гемтузумаб, ритуксимаб, тозитумомаб); антиметаболит (включая, например, антагонисты фолиевой кислоты, аналоги пиримидина, аналоги пурина и ингибиторы аденозиндезаминазы (например, флударабин)); антагонист индуцированного глюкокортикоидами TNFR-родственного белка (GITR); ингибитор протеасомы (например, акладиномицин А, глиотоксин или бортезомиб); иммуномодулятор, такой как талидомид или производное талидомида (например, леналидомид). Общие химиотерапевтические средства, используемые для комбинированной терапии, включают анастрозол (Аримидекс®), бикалутамид (Касодекс®), блеомицинсульфат (Бленоксан®), бусульфат (Мирелан®), инъекцию бусульфана (Бусульфекс®), капецитабин (Кселода®), N4-пентоксикарбонил-5-дезоксид-5-фторцитидин, карбоплатин (параплатин), кармустин (BiCNU®), хлорамбуцил (лейкеран), цисплатин (платинол), кладрибин (лейстатин), циклофосфамид (Цитоксан® или Неозар®), цитарабин, цитозин-арабинозид (Цитозар-U®), инъекцию липосом

цитарабина (ДепоЦит®), дакарбазин (DTIC-Dome®), дактиномицин (актиномицин D, Космеган), гидрохлорид даунорубицина (Церубудин®), инъекцию липосом линосомы даунорубицина (ДауноКсом®) дексаметазон, доцетаксел (Таксотер®), доксорубицин гидрохлорид (Адриамицин®, Рубекс®), этопозид (Вепизид®), флударабинфосфат (Флудара®), 5-фторурацил (Адруцил®, Эфудекс®), флутамид (Эулексин®), тезацитибин, гемцитабин (дифторооксицитидин), гидроксимочевина (Гидреа®), Идарубицин (Идамицин®), ифосфамид (IFEX®), иринотекан (Камптосар®), L-аспарагиназа (ЭЛЬСПАР®), лейковорин кальция, мелфалан (Алкеран®), 6-меркаптопурин (Пуринетол®), метотрексат (Фолекс®), митотантан (Новантрон®), майлотаг, паклитаксел (Таксол®), наб-паклитаксел (Абраксан®), феникс (Иттриум90/МХ-DTPA), пентостатин, полифепрозан 20 с кармустиновым имплантатом (Глиадел®), тамоксифен цитрат (Нолвадекс®), тенипозид (Вумон®), 6-тиогуанин, тиотепа, тирапазамин (Тиразон®), гидрохлорид топотекана для инъекций (Гикамπτин®), винбластин (Велбан®), винкристин (Онковин®) и винорелбин (Навелбин®).

Комбинацию химиотерапевтического агента с раскрытой в настоящем описании клеткой, экспрессирующей молекулу CAR, можно применять для лечения раскрытого в настоящем описании гематологического рака, например, AML. В вариантах осуществления комбинация химиотерапевтического агента и клетки, экспрессирующей CAR, полезна для нацеливания, например для убийства, на раковые стволовые клетки, например лейкемические стволовые клетки, например, у субъектов с AML. В вариантах осуществления комбинация химиотерапевтического агента с клеткой, экспрессирующей CAR, полезна для лечения минимального остаточного заболевания (MRD). MRD относится к небольшому числу раковых клеток, которые остаются у субъекта во время лечения, например, химиотерапии или после лечения. MRD часто является основной причиной рецидива. Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, например MRD, включающему введение химиотерапевтического агента в комбинации с клеткой, экспрессирующей CAR, например как раскрыто в настоящем описании.

В одном из вариантов осуществления химиотерапевтический агент вводят перед введением клетки, экспрессирующей молекулу CAR, например раскрытую в настоящем описании CAR молекулу. В химиотерапевтических режимах, где требуется более одного введения химиотерапевтического агента, химиотерапевтический режим начинается или завершается перед введением клетки, экспрессирующей молекулу CAR, например раскрытую в настоящем описании молекулу CAR. В вариантах осуществления химиотерапевтический агент вводят по меньшей мере за 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 20 дней, 25 дней или 30 дней до введения клетки, экспрессирующей молекулу CAR. В вариантах осуществления химиотерапевтический режим начинается или завершается как минимум за 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 20 дней, 25 дней или 30 дней до введения клетки, экспрессирующей молекулу CAR. В вариантах осуществления химиотерапевтический агент представляет собой химиотерапевтический агент, который увеличивает экспрессию CD19, CD20 или CD22 на раковых клетках, например опухолевых клетках, например, по сравнению с экспрессией на нормальных или нераковых клетках. Экспрессию можно определить, например, путем иммуногистохимического окрашивания или методом проточной цитометрии. Например, химиотерапевтический агент представляет собой цитарабин (Ara-C).

Противораковые агенты, представляющие особый интерес для комбинаций с соединениями по настоящему изобретению, включают: антиметаболиты; препараты,

которые либо ингибируют кальциневрин кальций-зависимой фосфатазы (FK506) либо ингибируют p70S6 киназу; алкилирующие агенты; ингибиторы mTOR; иммуномодуляторы; антрациклины; алкалоиды винка; ингибиторы протеасом; агонисты G1TR; ингибиторы белковой тирозинфосфатазы; ингибитор киназы CDK4; ингибитор ВТК-киназы; ингибитор киназы MKN; ингибитор киназы DGK; или онколитический вирус.

Иллюстративные антиметаболиты включают, без ограничения, антагонисты фолиевой кислоты (также называемые здесь антифолатами), пиримидиновые аналоги, пуриновые аналоги и ингибиторы аденозиндезаминазы: метотрексат (Ревматрекс®, Трексалл®), 5-фторурацил (Адруцил®, Эфудекс®, Фтороплекс (FUDF®), цитарабин (Цитозар-U®, Тарабин PFS), 6-меркаптопурин (Пури-Нетол®), 6-тиогуанин (Тиогуанин Таблоид®), флударабинфосфат (Флудара®), пентостатин (Нипент®), пеметрексед (Алимата®), ралтитрекс (Томудекс®), кладрибин (Леустатин®), клофарабин (Клофарекс®, Клолар®), меркаптопурин (Пури-Нетол®), капецитабин (Кселода®), неларабин (Арранон®) азациитидин (Видаза®) и гемцитабин (Гемзар®). Предпочтительные антиметаболиты включают, например, 5-фторурацил (Адруцил®, Эфудекс®, Флуроплекс®), флоксирин (FUDF®), капецитабин (Кселода®), пеметрексед (Алимата®), ралтитрекс (Томудекс®) и гемцитабин (Гемзар®).

Иллюстративные алкилирующие агенты включают, без ограничения, азотистый иприт, производные этиленмина, алкилсульфонаты, нитрозомочевинны и триазены): урациловый иприт (аминоурациловый иприт®, Хлорэтаминоцил®, Деметилдопан®, Десметилдопан®, Гемантамин®, Нордопан®, Урациловый азотистый иприт®, Урацилост®, Урацилмостаза®, Урамустин®, Урамустин®), хлорметин (Мустарген®), циклофосфамид (Цитоксан®, Неозар®, Клафен®, Эндоксан®, Процитокс®, РевиммунТМ), ифосфамид (Митоксана®), мелфалан (Алкеран®) Хлорамбуцил (Леукеран®), пипоброман (Амедел®, Верцит®), триэтиленмеламин (Гемел®, Гексален®, Гексастатт®), триэтилендифосфорамин, Темозоломид (Темодар®), тиотепа (Тиоплекс®), бусульфан (Бузилвекс®, Милеран®) кармустин (BiCNU®), ломустин (CeeNU®), стрептозоцин (Заносар®) и дакарбазин (DTIC-Dome®). Дополнительные иллюстративные алкилирующие агенты включают, без ограничения, оксалиплатин (Элоксатин®); Темозоломид (Темодар® и Темодал®); Дактиномицин (также известный как актиномицин-D, Космеген®); Мелфалан (также известный как L-PAM, L-сарколизин и фенилаланиновый иприт, Алкеран®); Алтретамин (также известный как гексаметилмеламин (НММ), Гексален®); Кармустин (BiCNU®); Бендамустин (Треанда®); Бусульфан (Бузулфлекс® и Милеран®); Карбоплатин (Параплатин®); Ломустин (также известный как CCNU, CeeNU®); Цисплатин (также известный как CDDP, Платинол® и Платинол®-AQ); Хлорамбуцил (Леукеран®); Циклофосфамид (Цитоксан® и Неозар®); Дакарбазин (также известный как DTIC, DIC и имидазол карбоксамид, DTIC-Dome®); Алтретамин (также известный как гексаметилмеламин (НММ), Гексален®); Ифосфамид (Ифлекс®); Преднумустин; Прокарбазин (Матулан®); Мехлорэтамин (также известный как азотистый иприт, месил и хлорметамин гидрохлорид, Мустарген®); Стрептозоцин (Заносар®); Тиотепа (также известный как тиофосфоамид, TESPA и TSPA, Тиоплекс®); Циклофосфамид (Эндоксан®, Цитоксан®, Неозар®, Процитокс®, Ревиммун®); и Бендамустин HCl (Треанда®).

В вариантах осуществления раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, вводится субъекту в комбинации с флударабином, циклофосфамидом и/или ритуксимабом. В вариантах осуществления раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR вводится субъекту в сочетании с

флударабином, циклофосфамидом и ритуксимабом (FCR). В вариантах осуществления субъект имеет CLL. Например, субъект имеет делецию в коротком плече хромосомы 17 (del (17p), например, в лейкомиической клетке). В других примерах у субъекта нет del (17p). В вариантах осуществления субъект имеет лейкозную клетку, содержащую мутацию в гене варибельной области тяжелой цепи иммуноглобулина (IgVH). В других вариантах осуществления субъект не содержит лейкозную клетку, содержащую мутацию в гене варибельной области тяжелой цепи иммуноглобулина (IgVH). В вариантах осуществления флударабин вводят в дозе примерно 10-50 мг/м² (например, примерно 10-15, 15-20, 20-25, 25-30, 30-35, 35-40, 40-45 или 45-50 мг/м²), например, внутривенно. В вариантах осуществления циклофосфамид вводят в дозе примерно 200-300 мг/м² (например, примерно 200-225, 225-250, 250-275 или 275-300 мг/м²), например, внутривенно. В вариантах осуществления ритуксимаб вводят в дозе 400-600 мг/м² (например, 400-450, 450-500, 500-550 или 550-600 мг/м²), например, внутривенно.

В вариантах осуществления раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, вводится субъекту в комбинации с бендамустином и ритуксимабом. В вариантах осуществления субъект имеет CLL. Например, субъект имеет делецию в коротком плече хромосомы 17 (del (17p), например, в лейкомиической клетке). В других примерах у субъекта нет del (17p). В вариантах осуществления субъект имеет лейкозную клетку, содержащую мутацию в гене варибельной области тяжелой цепи иммуноглобулина (IgVH). В других вариантах осуществления субъект не содержит лейкозную клетку, содержащую мутацию в гене варибельной области тяжелой цепи иммуноглобулина (IgVH). В вариантах осуществления бендамустин вводят в дозе примерно 70-110 мг/м² (например, 70-80, 80-90, 90-100 или 100-110 мг/м²), например, внутривенно. В вариантах осуществления ритуксимаб вводят в дозе 400-600 мг/м² (например, 400-450, 450-500, 500-550 или 550-600 мг/м²), например, внутривенно.

В вариантах осуществления раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, вводится субъекту в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином и/или кортикостероидом (например, преднизолоном). В вариантах осуществления раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, вводится субъекту в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином и преднизолоном (R-CHOP). В вариантах осуществления субъект имеет диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL). В вариантах осуществления субъект имеет массивную DLBCL с ограниченным распространением (например, содержит опухоль, имеющую размер/диаметр менее 7 см). В вариантах осуществления субъект получает лучевую терапию в комбинации с R-CHOP. Например, субъекту назначают R-CHOP (например, 1-6 циклов, например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 циклов R-CHOP) с последующим облучением. В некоторых случаях субъекту назначают R-CHOP (например, 1-6 циклов, например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 циклов R-CHOP) после облучения.

В вариантах осуществления раскрытую в настоящем описании клетку, экспрессирующую CAR, вводят субъекту в комбинации с этопозидом, преднизолоном, винкристином, циклофосфамидом, доксорубицином и/или ритуксимабом. В вариантах осуществления раскрытую в настоящем описании клетку, экспрессирующую CAR, вводят субъекту в комбинации с этопозидом, преднизолоном, винкристином, циклофосфамидом, доксорубицином и ритуксимабом (EPOCH-R). В вариантах

осуществления раскрытую в настоящем описании клетку, экспрессирующую CAR, вводят субъекту в комбинации с дозо-регулируемым EPOCH-R (DA-EPOCH-R). В вариантах осуществления субъект имеет В-клеточную лимфому, например, агрессивную В-клеточную лимфому с Мус-перестановкой.

5 В вариантах осуществления раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, вводится субъекту в комбинации с ритуксимабом и/или леналидомидом. Леналидомид ((RS)-3-(4-амино-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил) пиперидин-2,6-дион) является иммуномодулятором. В вариантах осуществления раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, вводится субъекту в
10 комбинации с леналидомидом. В вариантах осуществления субъект имеет фолликулярную лимфому (FL) или лимфому мантийных клеток (MCL). В вариантах осуществления субъект имеет FL и ранее ему не предоставлялась противораковая терапия. В вариантах осуществления леналидомид вводят в дозе примерно 10-20 мг (например, 10-15 или 15-20 мг), например, в сутки. В вариантах осуществления
15 ритуксимаб вводят в дозе примерно 350-550 мг/м² (например, 350-375, 375-400, 400-425, 425-450, 450-475 или 475-500 мг/м²), например, внутривенно.

Иллюстративные ингибиторы mTOR включают, например, темсиролиму; рифафоролиму (официально известный как деферолиму, (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-дигидрокси-19,30-
20 диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-ил]пропил]-2-метоксициклогексил диметилфосфинат, также известный как AP23573 и MK8669, и описанный в РСТ публикации WO 03/064383); эверолиму (Афинитор® или RAD001);
25 рапамицин (AY22989, Сиролиму®); симапимод (CAS 164301-51-3); эмсиролиму, (5-{2,4-бис[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}-2-метоксифенил) метанол (AZD8055); 2-амино-8-[транс-4-(2-гидроксиэтокси)циклогексил]-6-(6-метокси-3-пиридирил)-4-метил-пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (PF04691502, CAS 1013101-36-4); и N²-[1,4-диоксо-4-[[4-(4-оксо-8-фенил-4H-1-бензопиран-2-ил)морфолиний-4-ил]
30 метокси]бутил]-L-аргинилглицил-L-α-аспартил-L-серин, внутренняя соль (SF1126, CAS 936487-67-1) (SEQ ID NO: 1316), и XL765.

Иллюстративные иммуномодуляторы включают, например, афутузумаб (доступный от Roche®); пегфилграстим (Невласта®); леналидомид (CC-5013, Ревлид®); талидомид (Талидомид®), актимид (CC4047); и IRX-2 (смесь цитокинов человека, включая
35 интерлейкин 1, интерлейкин 2 и интерферон γ, CAS 951209-71-5, доступный от IRX Therapeutics).

Примеры антрациклинов включают, например, доксорубин (Адриамин® и Рубекс®); блеомицин (Леноксан®); даунорубин (гидрохлорид даунорубина, дауномицин и гидробид рубидомицина, Церубидин®); даунорубин липосомальный
40 (линосома даунорубина цитрата, ДауноКсом®); митоксантрон (DHAD, Новантрон®); эпирубин (ЭллансTM); идаруцицин (Идамицин®, Идамицин PFS®); митомицин С (мутамицин); гелданамицин; гербимицин; равидомицин; и дезацетилавидамицин.

Примеры алкалоидов винка включают, например, винерелбин тартрат (Навелбин®), винкрестин (Онковин®) и виндезин (Элдин®); винбластин (также известный как винбластинсульфат, винкалюкобластин и VLB, Алькабан-AQ® и Велбан®); и винорелбин (Навелбин®).

Иллюстративные ингибиторы протеосом включают бортезомиб (Велкад®); (S)-4-метил-N-((S)-1-(((S)-4-метил-1-((R)-2-метилоксиран-2-ил)-1-оксопентан-2-ил)амино)-1-

оксо-3-фенилпропан-2-ил)-2-((S)-2-(2-морфолинацетиамидо)-4-фенилбутанамидо)-пентанамид); маризомиб (NPI-0052); иксазомиб цитрат (MLN-9708); деланзомиб (CER-18770); и *O*-метил-N-[(2-метил-5-тиазолил)карбонил]-L-серил-*O*-метил-N-[(1S)-2-[(2R)-2-метил-2-оксиранил]-2-оксо-1-(фенилметил)этил]-L-серинамид (ONX-0912).

5 В вариантах осуществления раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, вводится субъекту в комбинации с брентуксимабом. Брентуксимаб представляет собой конъюгат антитело-лекарственное вещество анти-CD30-антитела и монометил-ауристатина E. В вариантах осуществления субъект имеет лимфому Ходжкина (HL), например, рецидивную или рефрактерную HL. В вариантах
10 осуществления субъект имеет CD30+ HL. В вариантах осуществления субъекту была проведена трансплантация аутологичных стволовых клеток (ASCT). В вариантах осуществления субъекту не проводили ASCT. В вариантах осуществления брентуксимаб вводят в дозе примерно 1-3 мг/кг (например, примерно 1-1,5, 1,5-2, 2-2,5 или 2,5-3 мг/кг), например, внутривенно, например каждые 3 недели.

15 В вариантах осуществления раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, вводится субъекту в комбинации с брентуксимабом и дакарбазином или в комбинации с брентуксимабом и бендамустином. Дакарбазин представляет собой алкилирующий агент с химическим названием 5-(3,3-диметил-1-триазенил)имидазол-4-карбоксамид. Бендамустин представляет собой алкилирующий
20 агент с химическим названием 4-[5-[бис(2-хлорэтил)амино]-1-метилбензимидазол-2-ил]бутановая кислота. В вариантах осуществления субъект имеет лимфому Ходжкина (HL). В вариантах осуществления субъекту ранее не предоставлялась противораковая терапия. В вариантах осуществления субъекту по меньшей мере 60 лет, например, 60, 65, 70, 75, 80, 85 или более. В вариантах осуществления дфкарбазин вводят в дозе
25 примерно 300-450 мг/м² (например, примерно 300-325, 325-350, 350-375, 375-400, 400-425 или 425-450 мг/м²), например, внутривенно. В вариантах осуществления бендамустин вводят в дозе примерно 75-125 мг/м² (например, 75-100 или 100-125 мг/м², например, 90 мг/м²), например, внутривенно. В вариантах осуществления брентуксимаб вводят в
30 дозе примерно 1-3 мг/кг (например, примерно 1-1,5, 1,5-2, 2-2,5 или 2,5-3 мг/кг), например, внутривенно, например каждые 3 недели.

В некоторых вариантах осуществления раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, вводится субъекту в комбинации с ингибитором CD20, например
35 анти-CD20 антителом (например, моно- или биспецифическим анти-CD20 антителом) или его фрагментом. Иллюстративные анти-CD20 антитела включают, без ограничения, ритуксимаб, офатумумаб, окрелизумаб, велтузумаб, обинутузумаб, TRU-015 (Trubion Pharmaceuticals), окаратузумаб и Pro131921 (Genentech). См., например, Lim et al. Haematologica. 95.1(2010):135-43.

В некоторых вариантах осуществления анти-CD20 антитело содержит ритуксимаб.
40 Ритуксимаб является химерным мышинным/человеческим моноклональным антителом IgG1 каппа, которое связывается с CD20 и вызывает цитолиз клетки, экспрессирующей CD20, например, как описано в www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103705s5311lbl.pdf. В вариантах осуществления раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, вводится субъекту в комбинации с ритуксимабом. В вариантах
45 осуществления субъект имеет CLL или SLL.

В некоторых вариантах осуществления ритуксимаб вводят внутривенно, например, в виде внутривенной инфузии. Например, каждая инфузия обеспечивает примерно 500-2000 мг (например, около 500-550, 550-600, 600-650, 650-700, 700-750, 750-800, 800-850,

850-900, 900-950, 950-1000, 1000-1100, 1100-1200, 1200-1300, 1300-1400, 1400-1500, 1500-1600, 1600-1700, 1700-1800, 1800-1900 или 1900-2000 мг) ритуксимаба. В некоторых вариантах осуществления ритуксимаб вводят в дозе 150 мг/м^2 до 750 мг/м^2 , например, примерно $150\text{-}175 \text{ мг/м}^2$, $175\text{-}200 \text{ мг/м}^2$, $200\text{-}225 \text{ мг/м}^2$, $225\text{-}250 \text{ мг/м}^2$, $250\text{-}300 \text{ мг/м}^2$, $300\text{-}325 \text{ мг/м}^2$, $325\text{-}350 \text{ мг/м}^2$, $350\text{-}375 \text{ мг/м}^2$, $375\text{-}400 \text{ мг/м}^2$, $400\text{-}425 \text{ мг/м}^2$, $425\text{-}450 \text{ мг/м}^2$, $450\text{-}475 \text{ мг/м}^2$, $475\text{-}500 \text{ мг/м}^2$, $500\text{-}525 \text{ мг/м}^2$, $525\text{-}550 \text{ мг/м}^2$, $550\text{-}575 \text{ мг/м}^2$, $575\text{-}600 \text{ мг/м}^2$, $600\text{-}625 \text{ мг/м}^2$, $625\text{-}650 \text{ мг/м}^2$, $650\text{-}675 \text{ мг/м}^2$ или $675\text{-}700 \text{ мг/м}^2$, где м^2 указывает площадь поверхности тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления ритуксимаб вводят с интервалом дозирования, по меньшей мере, 4 дня, например, 4, 7, 14, 21, 28, 35 дней или более. Например, ритуксимаб вводят с интервалом дозирования по меньшей мере 0,5 недели, например, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 недель или более. В некоторых вариантах осуществления ритуксимаб вводят в раскрытых в настоящем описании дозе и интервале дозирования в течение периода времени, например, по меньшей мере, 2 недель, например, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 недель или более. Например, ритуксимаб вводят в раскрытых в настоящем описании дозе и интервалах дозирования, в общей сложности, по меньшей мере в количестве 4 доз за цикл лечения (например, по меньшей мере 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более доз за цикл лечения).

В некоторых вариантах осуществления анти-CD20 антитело содержит офатумумаб. Офатумумаб является моноклональным анти-CD20 IgG1к антителом человека с молекулярной массой приблизительно 149 кДа. Например, офатумумаб создают с помощью технологии трансгенных мышей и гибридомы и экспрессируют и очищают от рекомбинантной мышинной линии клеток (NS0). См., например, www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125326lbl.pdf; и клинические испытания под номерами NCT01363128, NCT01515176, NCT01626352 и NCT01397591. В вариантах осуществления раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, вводится субъекту в комбинации с офатумумабом. В вариантах осуществления субъект имеет CLL или SLL.

В некоторых вариантах осуществления офатумумаб вводят в виде внутривенной инфузии. Например, каждая инфузия обеспечивает примерно 150-3000 мг (например, примерно 150-200, 200-250, 250-300, 300-350, 350-400, 400-450, 450-500, 500-550, 550-600, 600-650, 650-700, 700-750, 750-800, 800-850, 850-900, 900-950, 950-1000, 1000-1200, 1200-1400, 1400-1600, 1600-1800, 1800-2000, 2000-2200, 2200-2400, 2400-2600, 2600-2800 или 2800-3000 мг) офатумумаба. В вариантах осуществления офатумумаб вводят при начальной дозе примерно 300 мг, затем 2000 мг, например, для примерно 11 доз, например, в течение 24 недель. В некоторых вариантах осуществления офатумумаб вводят с интервалом дозирования, равным по меньшей мере 4 дням, например, 4, 7, 14, 21, 28, 35 дням или более. Например, офатумумаб вводят с интервалом дозирования, по меньшей мере, 1 неделя, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 26, 28, 20, 22, 24, 26, 28, 30 недель и более. В некоторых вариантах осуществления, офатумумаб вводят в раскрытых в настоящем описании дозе и интервале дозирования в течение периода времени, например, по меньшей мере, 1 недели, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 40, 50, 60 недель или более или 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 месяцев или более, или 1, 2, 3, 4, 5 лет и более. Например, офатумумаб вводят в раскрытых в настоящем описании дозе и интервале дозирования в общей сложности, по меньшей мере в количестве 2 доз за цикл лечения (например, по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20 или более доз за цикл лечения).

В некоторых случаях анти-CD20 антитело содержит окрелизумаб. Окрелизумаб

является гуманизированным моноклональным анти-CD20 антителом, например, как описано в клинических испытаниях под номерами NNT00077870, NCT01412333, NCT00779220, NCT00673920, NCT01194570 и у Kappos et al. *Lancet*. 19,378 (2011):1779-87.

В некоторых случаях анти-CD20 антитело содержит велтузумаб. Велтузумаб является гуманизированным моноклональным анти-CD20 антителом. См., например, клинические исследования под номерами № NCT00547066, NCT00546793, NCT01101581 и Goldenberg et al. *Leuk Lymphoma*. 51(5)(2010):747-55.

В некоторых случаях анти-CD20 антитело содержит GA101. GA101 (также называемый обинутузумаб или RO5072759) представляет собой гуманизированное моноклональное анти-CD20 антитело, созданное методом глико-инжиниринга. См., например, Robak. *Curr. Opin. Investig. Drugs*. 10.6(2009):588-96; клинические испытания под номерами: NCT01995669, NCT01889797, NCT02229422 и NCT01414205; и www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125486s000lbl.pdf.

В некоторых случаях анти-CD20 антитело содержит AME-133v. AME-133v (также называемый LY2469298 или окаратузумаб) представляет собой гуманизированное моноклональное анти-CD20 антитело IgG1 с повышенным сродством связывания к рецептору FcγRIIIa и повышенной антитело-зависимой клеточной цитотоксичностью (ADCC) по сравнению с ритуксимабом. См., например, Robak et al. *BioDrugs* 25.1(2011):13-25; и Forero-Torres et al. *Clin Cancer Res*. 18.5(2012):1395-403.

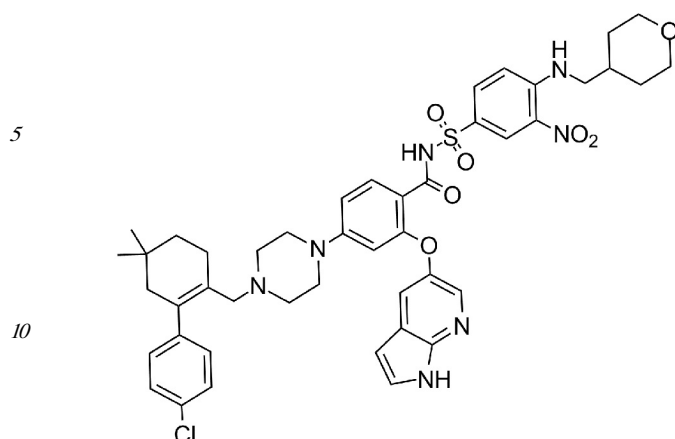
В некоторых случаях анти-CD20 антитело содержит PRO131921. PRO131921 представляет собой гуманизированное моноклональное анти-CD20 антитело, сконструированное таким образом, что оно лучше связывается с FcγRIIIa и имеет улучшенную ADCC по сравнению с ритуксимабом. См., например, Robak et al. *BioDrugs* 25.1(2011):13-25; и Casulo et al. *Clin Immunol*. 154.1(2014):37-46; и клинические испытания под номером NCT00452127.

В некоторых случаях анти-CD20 антитело содержит TRU-015. TRU-015 представляет собой белок, слитый с анти-CD20 антителом, полученный из доменов анти-CD20 антитела. TRU-015 меньше моноклональных антител, но сохраняет Fc-опосредованные эффекторные функции. См., например, Robak et al. *BioDrugs* 25.1(2011):13-25. TRU-25,1 содержит анти-CD2011 одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv), связанный с шарниром человеческого IgG13, CH25 и CH3, но не имеет доменов CH1 и CL.

В некоторых вариантах осуществления раскрытое в настоящем описании анти-CD20 антитело конъюгировано или иным образом связано с терапевтическим агентом (например, цитоксаном, флударабином, ингибитором гистондеацетилазы, деметилирующим агентом, пептидной вакциной, противоопухолевым антибиотиком, ингибитором тирозинкиназы, алкилирующим агентом, антимицротрубочковым или антимицотическим агентом), противоаллергенным агентом, средством от тошноты (или противорвотным средством), обезболивающим агентом или цитопротектором, раскрытыми в настоящем описании.

В вариантах осуществления раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, вводится субъекту в комбинации с ингибитором В-клеточной лимфомы 2 (BCL-2) (например, венетоклаксом, также называемым ABT-199 или GDC-0199;) и/или ритуксимабом. В вариантах осуществления раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, вводится субъекту в комбинации с венетоклаксом и ритуксимабом. Венетоклакс - малая молекула, которая ингибирует антиапоптотический белок BCL-2. Структура венетоклакса (4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид) показана

ниже.



В вариантах осуществления субъект имеет CLL. В вариантах осуществления субъект имеет рецидивный CLL, например, субъекту ранее назначали противораковую терапию. В вариантах осуществления венетоклакс вводят в дозе примерно 15-600 мг (например, 15-20, 20-50, 50-75, 75-100, 100-200, 200-300, 300-400, 400-500 или 500-600 мг), например, ежедневно. В вариантах осуществления ритуксимаб вводят в дозе 350-550 мг/м² (например, 350-375, 375-400, 400-425, 425-450, 450-475 или 475-500 мг/м²), например, внутривенно, например, ежемесячно.

В некоторых вариантах осуществления одну или более раскрытых в настоящем описании клеток, экспрессирующих CAR, вводят в комбинации с онколитическим вирусом. В вариантах осуществления онколитические вирусы способны избирательно реплицировать и запускать гибель или замедление роста раковой клетки. В некоторых случаях онколитические вирусы не оказывают никакого влияния или оказывают минимальное влияние на клетки, не являющиеся раковыми. Онколитический вирус включает, без ограничения, онколитический аденовирус, онколитические вирусы простого герпеса, онколитический ретровирус, онколитический парвовирус, онколитический вирус осповакцины, онколитический вирус Sinbis, онколитический вирус гриппа или онколитический РНК-вирус (например, онколитический реовирус, онколитический вирус болезни Ньюкасла (NDV), онколитический вирус кори или онколитический вирус везикулярного стоматита (VSV)).

В некоторых вариантах осуществления онколитический вирус представляет собой вирус, например рекомбинантный онколитический вирус, описанный в документе US 201011018684 A1, который полностью включен в настоящее описание в виде ссылки. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантный онколитический вирус содержит последовательность нуклеиновой кислоты (например, гетерологичную последовательность нуклеиновой кислоты), кодирующую ингибитор иммунного или воспалительного ответа, например, как описано в документе US 2016/0178684 A1, полностью включенном в настоящее описание в виде ссылки. В вариантах осуществления рекомбинантный онколитический вирус, например онколитический NDV, содержит проапоптотический белок (например, апоптин), цитокин (например, GM-CSF, интерферон-гамма, интерлейкин-2 (IL-2), фактор некроза опухоли-альфа), иммуноглобулин (например, антитело против ED-B фибронектина), связанный с опухолью антиген, биспецифический адаптерный белок (например, биспецифическое антитело или фрагмент антитела, направленный против белка HN NDV, и костимулирующий рецептор Т-клеток, такой как CD3 или CD28, или слитый белок человеческого IL-2 и одноцепочечного антитела, направленного против белка NDV

HN). См., например, Zamarin et al. *Future Microbiol.* 7.3(2012):347-67, полностью включенный в настоящее описание в виде ссылки. В некоторых вариантах осуществления онколитический вирус представляет собой химерный онколитический NDV, описанный в патентах США 8591881 B2, US 2012/0122185 A1 или US 2014/0271677 A1, каждый из которых полностью включен в настоящее описание в виде ссылки.

В некоторых вариантах осуществления онколитический вирус содержит условно репликативный аденовирус (CRAd), который предназначен для репликации исключительно в раковых клетках. См., например, Alemany et al. *Nature Biotechnol.* 18 (2000):723-27. В некоторых вариантах осуществления онколитический аденовирус содержит один из описанных в таблице 1 на стр. 725 у Alemany et al., включенного полностью в настоящее описание в виде ссылки.

Типичные онколитические вирусы включают, без ограничения, следующие:

Онколитический аденовирус группы В (ColoAd1) (PsiOxus Therapeutics Ltd.) (См., например, клинические испытания по номером NCT02053220);

ONCOS-102 (ранее называемый CGTG-102), который представляет собой аденовирус, включающий гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) (Oncos Therapeutics) (см., например, клинические испытания под номером NCT01598129);

VCN-01, который представляет собой генетически модифицированный онколитический аденовирус человека, кодирующий гиалуронидазу PH20 человека (VCN Biosciences, SL) (см., например, клинические испытания под номерами NCT02045602 и NCT02045589);

Условно-репликативный аденовирус ICOVIR-5, который является вирусом, полученным из человеческого аденовируса серотипа 5 дикого типа (Had5), который был модифицирован для селективной репликации в раковых клетках с дерегулированным сигнальным путем ретинобластома/E2F (Institut Català d'Oncologia) (см. например, клинические испытания под номером NCT01864759);

Целивир, который содержит аутологичные мезенхимальные стволовые клетки (MSC), полученные из костного мозга, инфицированные ICOVIR5, онколитический аденовирус (Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, Spain/Ramon Alemany) (см., например, клинические испытания под номером NCT01844661);

CG0070, который является условно реплицирующимся онколитическим аденовирусом серотипа 5 (Ad5), в котором человеческий промотор E2F-1 стимулирует экспрессию основных вирусных генов E1a, тем самым ограничивая репликацию вируса и

цитотоксичность опухолевыми клетками с поврежденным Rb сигнальным путем (Cold Genesys, Inc.) (См., например, клинические испытания по номером NCT02143804); или

DNX-2401 (ранее называемый Delta-24-RGD), который является аденовирусом, спроектированным для выборочной репликации в клетках с дефицитом ретинобластомы (Rb) и для инфекции клеток, которые более эффективно экспрессируют определенные RGD-связывающие интегрины (Clinica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra/DNAtrix, Inc.) (См., например, клинические испытания по номером NCT01956734).

В некоторых вариантах осуществления раскрытый в настоящем описании онколитический вирус вводят в виде инъекции, например, подкожной, внутриартериальной, внутривенной, внутримышечной, интратекальной или внутрибрюшинной инъекции. В вариантах осуществления раскрытый в настоящем описании онколитический вирус вводят внутриматочно, трансдермально, трансмукозально, перорально, интраназально или посредством легочного введения.

В одном из вариантов осуществления раскрытые в настоящем описании клетки,

экспрессирующие CAR, вводят субъекту в комбинации с молекулой, которая уменьшает популяцию клеток Treg. Способы, которые уменьшают количество (например, истощают) Treg клеток, известны в данной области и включают, например, истощение CD25, введение циклофосфамида, функцию, модулирующую GITR. Не ограничиваясь теорией, считается, что уменьшение количества Treg клеток у субъекта перед аферезом или перед введением раскрытых в настоящем описании клеток, экспрессирующих CAR, уменьшает количество нежелательных иммунных клеток (например, Treg) в микроокружении опухоли и снижает риск развития рецидива у субъекта.

В одном из вариантов осуществления раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, вводится субъекту в комбинации с молекулой, которая уменьшает популяцию клеток Treg. Способы, которые уменьшают количество (например, истощают) Treg клеток, известны в данной области и включают, например, истощение CD25, введение циклофосфамида и функции, модулирующей GITR. Не ограничиваясь теорией, считается, что уменьшение количества Treg клеток у субъекта перед аферезом или перед введением раскрытых в настоящем описании клеток, экспрессирующих CAR, уменьшает количество нежелательных иммунных клеток (например, Treg) в микроокружении опухоли и снижает риск развития рецидива у субъекта. В одном из вариантов осуществления раскрытые в настоящем описании клетки, экспрессирующие CAR, вводят субъекту в комбинации с молекулой, нацеленной на GITR и/или модулирующей функции GITR, такой как агонист GITR и/или GITR антитело, которое истощает регуляторные Т-клетки (Treg). В одном из вариантов осуществления раскрытые в настоящем описании клетки, экспрессирующие CAR, вводят субъекту в комбинации с циклофосфамидом. В одном из вариантов осуществления GITR-связывающая молекула и/или молекула, модулирующая функцию GITR (например, агонист GITR и/или GITR антитела, истощающие Treg), вводят перед введением клеток, экспрессирующих CAR. Например, в одном из вариантов осуществления агонист GITR можно вводить перед аферезом клеток. В вариантах осуществления циклофосфамид вводят субъекту перед введением (например, инфузией или повторной инфузией) клеток, экспрессирующих CAR, или перед аферезом клеток. В вариантах осуществления циклофосфамид и анти-GITR антитело вводят субъекту перед введением (например, инфузией или повторной инфузией) клеток, экспрессирующих CAR, или перед аферезом клеток. В одном из вариантов осуществления субъект имеет рак (например, плотный рак или гематологический рак, такой как ALL или CLL). В одном из вариантов осуществления субъект имеет CLL. В вариантах осуществления субъект имеет плотный рак, например, раскрытый в настоящем описании плотный рак.

В одном из вариантов осуществления комбинацию раскрытой в настоящем описании клетки, экспрессирующей CD19 CAR, и одного или более раскрытых в настоящем описании ингибиторов В-клеток вводят субъекту в комбинации с агонистом GITR, например раскрытым в настоящем описании агонистом GITR. В одном из вариантов осуществления агонист GITR вводят перед введением клетки, экспрессирующей CAR, например клетки, экспрессирующей CD19 CAR. Например, в одном из вариантов осуществления агонист GITR можно вводить перед аферезом клеток. В одном из вариантов осуществления субъект имеет CLL.

В одном из вариантов осуществления раскрытую в настоящем описании клетку, экспрессирующую CAR, вводят субъекту в комбинации с агонистом GITR, например раскрытым в настоящем описании агонистом GITR. В одном из вариантов осуществления агонист GITR вводят перед введением клетки, экспрессирующей CAR. Например, в одном из вариантов осуществления агонист GITR можно вводить перед

аферезом клеток.

Примеры агонистов G1TR включают, например, слитые белки G1TR и анти-G1TR антитела (например, бивалентные анти-G1TR антитела), такие как, например, слитый белок G1TR, описанный в патенте США № 611190, Европейском патенте № 090505B1, патенте США 8,586,023, публикациях PCT WO 2010/003118 и 2011/090754, или анти-G1TR антитела, описанные, например, в патенте США № 7,025,962, Европейском патенте № 1947183B1, патенте США № 7,812,135, патенте США № 8,388,967, патенте США № 8,591,886, Европейском патенте № EP 1866339, публикации PCT WO 2011/028683, публикации PCT WO 2013/039954, публикации PCT WO2005/007190, публикации PCT WO 2007/133822, публикации PCT WO2005/055808, публикации PCT WO 99/40196, публикации PCT WO 2001/03720, публикации PCT WO99/20758, публикации PCT WO2006/083289, публикации PCT WO 2005/115451, патенте США № 7,618,632 и публикации PCT WO 2011/051726.

В одном из вариантов осуществления раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, вводится субъекту в комбинации с ингибитором протеинтирозинфосфатазы, например, раскрытым в настоящем описании ингибитором протеинтирозинфосфатазы. В одном из вариантов осуществления ингибитор протеинтирозинфосфатазы представляет собой ингибитор SHP-1, например раскрытый в настоящем описании ингибитор SHP-1, такой как, например, стибоглуконат натрия. В одном из вариантов осуществления ингибитор протеинтирозинфосфатазы представляет собой ингибитор SHP-2, например, раскрытый в настоящем описании ингибитор SHP-2.

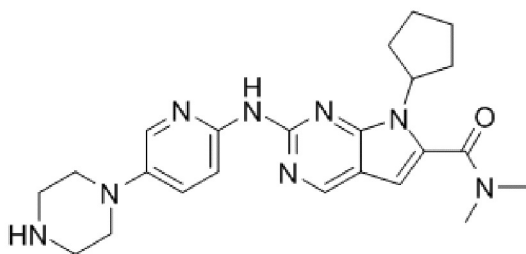
В одном из вариантов осуществления раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, необязательно в комбинации с одним или более ингибиторами В-клеток, может использоваться в комбинации с ингибитором киназы. В одном из вариантов осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор CDK4, например, раскрытый в настоящем описании ингибитор CDK4, например ингибитор CD4/6, такой как, например, гидрохлорид 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-она (также называемый палбоциклиб или PD0332991). В одном из вариантов осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор ВТК, например раскрытый в настоящем описании ингибитор ВТК, такой как, например ибрутиниб. В одном из вариантов осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор mTOR, например раскрытый в настоящем описании ингибитор mTOR, такой как, например рапамицин, аналог рапамицина, OSI-027. Ингибитор mTOR может быть, например, ингибитором mTORC1 и/или ингибитором mTORC2, например раскрытым в настоящем описании ингибитором mTORC1 и/или ингибитором mTORC2. В одном из вариантов осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор MNK, например раскрытый в настоящем описании ингибитор MNK, такой как, например 4-амино-5-(4-фторанилино)-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин. Ингибитор MNK может представлять собой, например, ингибитор MNK1a, MNK1b, MNK2a и/или MNK2b.

В одном из вариантов осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор CDK4, выбранный из алозина А; флавопиридола или HMR-1275, 2-(2-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метил-4-пиперидинил]-4-хроменона; кризотиниба (PF-02341066; гидрохлорида 2-(2-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-8-[(2R,3S)-2-(гидроксиметил)-1-метил-3-пирролидинил]-4Н-1-бензопиран-4-она), (P276-00); 1-метил-5-[[2-[5-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил]-4-пиридинил]окси]-N-[4-(трифторметил)фенил]-1Н-бензимидазол-2-амин (RAF265); индисулама (E7070); росковитина (CYC202);

палбоциклиба (PD0332991); динациклиба (SCH727965); N-[5-[[5-трет-бутилоксазол-2-ил)метил]тио]тиазол-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид (BMS 387032); 4-[[9-хлор-7-(2,6-дифторфенил)-5Н-пиримидо[5,4-d][2]бензазепин-2-ил]амино]-бензойной кислоты (MLN8054); 5-[3-(4,6-дифтор-1Н-бензимидазол-2-ил)-1Н-индазол-5-ил]-N-этил-4-метил-3-пиридин-метанамид (AG-024322); 4-(2,6-дихлорбензоиламино)-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты N-(пиперидин-4-ил)амида (AT7519); 4-[2-метил-1-(1-метилэтил)-1Н-имидазол-5-ил]-N-[4-(метилсульфонил)фенил]-2-пиримидинамина (AZD5438); и XL281 (BMS908662).

В одном из вариантов осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор CDK4, например палбоциклиб (PD0332991), палбоциклиб вводят в дозе примерно 50 мг, 60 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг (например, 75 мг, 100 мг или 125 мг) ежедневно в течение определенного периода времени, например, ежедневно в течение 14-21 дней в случае 28-ми дневного цикла или ежедневно в течение 7-12 дней в случае 21-ти дневного цикла. В одном из вариантов осуществления количество вводимых циклов палбоциклиба составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более.

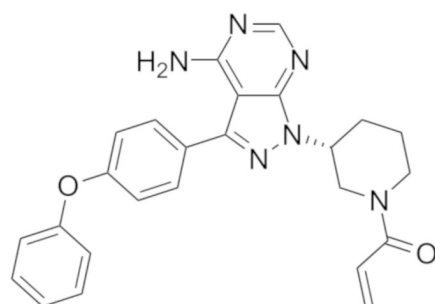
В вариантах осуществления раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, вводится субъекту в комбинации с ингибитором циклин-зависимой киназы (CDK) 4 или 6, например, в комбинации с раскрытым в настоящем описании ингибитором CDK4 или ингибитором CDK6. В вариантах осуществления раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, вводится субъекту в комбинации с ингибитором CDK4/6 (например, ингибитором, который нацелен как на CDK4, так и на CDK6), например, раскрытым в настоящем описании ингибитором CDK4/6. В одном из вариантов осуществления субъект имеет MCL. MCL - это агрессивный рак, плохо реагирующий на имеющиеся в настоящее время методы лечения, то есть является практически неизлечимым. Во многих случаях MCL, циклин D1 (регулятор CDK4/6) экспрессируется (например, из-за хромосомной транслокации, в которую вовлечены гены иммуноглобулина и циклина D1) в клетках MCL. Таким образом, не ограничиваясь теорией, считается, что клетки MCL являются очень чувствительными к ингибированию CDK4/6 с высокой специфичностью (т.е. минимальным эффектом на нормальные иммунные клетки). Только ингибиторы CDK4/6 показали некоторую эффективность при лечении MCL, однако была достигнута только частичная ремиссия с высокой частотой рецидивов. Иллюстративный ингибитор CDK4/6 представляет собой LEE011 (также называемый рибоциклибом), структура которого показана ниже.



Не ограничиваясь теорией, считается, что введение раскрытой в настоящем описании клетки, экспрессирующей CAR, с ингибитором CDK4/6 (например, LEE011 или другим раскрытым в настоящем описании ингибитором CDK4/6) может обеспечить более высокую восприимчивость, например, с более высокой скоростью ремиссии и/или уменьшением частоты рецидивов, например, по сравнению с ингибитором CDK4/6.

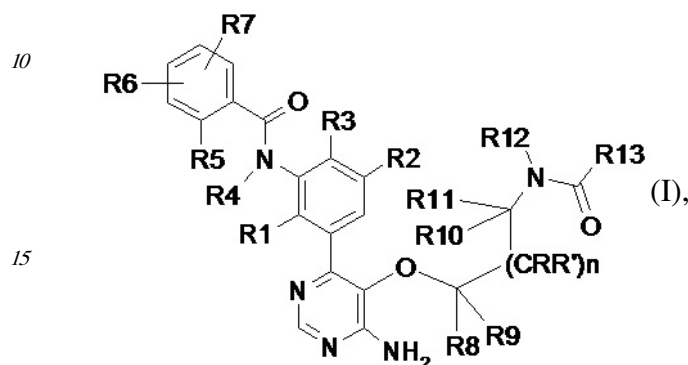
В одном из вариантов осуществления ингибитор киназы является ингибитором ВТК, выбранным из ибрутиниба (PCI-32765); GDC-0834; PH-486; CGI-560; CGI-1764; HM-71224; CC-292; ONO-4059; CNX-774; и LFM-A13. В одном из вариантов осуществления ингибитор ВТК не уменьшает или не ингибирует киназную активность интерлейкин-2-индуцируемой киназы (ИТК) и выбирается из GDC-0834; PH-486; CGI-560; CGI-1764; HM-71224; CC-292; ONO-4059; CNX-774; и LFM-A13.

В одном из вариантов осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор ВТК, например, ибрутиниб (PCI-32765). В вариантах осуществления раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, вводится субъекту в комбинации с ингибитором ВТК (например, ибрутинибом). В вариантах осуществления раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR вводится субъекту в комбинации с ибрутинибом (также называемым PCI-32765). Структура ибрутиниба (1-[(3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]проп-2-ен-1-он) показана ниже.



В вариантах осуществления субъект имеет CLL, лимфому мантийных клеток (MCL) или мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL). Например, субъект имеет делецию в коротком плече хромосомы 17 (del (17p), например, в лейкоцитарной клетке). В других примерах у субъекта нет del (17p). В вариантах осуществления субъект имеет рецидивный CLL или SLL, например, субъекту ранее назначали противораковую терапию (например, ранее предоставляли одну, две, три или четыре предшествующие противораковые терапии). В вариантах осуществления субъект имеет рефракторную CLL или SLL. В других вариантах осуществления субъект имеет фолликулярную лимфому, например рецидивную или рефрактерную фолликулярную лимфому. В одном из вариантов осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор ВТК, например, ибрутиниб (PCI-32765), и ибрутиниб вводят в дозе примерно 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 420 мг, 440 мг, 460 мг, 480 мг, 500 мг, 520 мг, 540 мг, 560 мг, 580 мг, 600 мг (например, 250 мг, 420 мг или 560 мг) ежедневно в течение определенного периода времени, например, ежедневно в течение 21-го дневного цикла или ежедневно в течение 28-ми дневного цикла. В одном из вариантов осуществления количество вводимых циклов ибрутиниба составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более. В некоторых вариантах осуществления ибрутиниб вводят в комбинации с ритуксимабом. См., например, Burger et al. (2013) Ibrutinib In Combination With Rituximab (iR) Is Well Tolerated and Induces a High Rate Of Durable Remissions In Patients With High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): New, Updated Results Of a Phase II Trial In 40 Patients, Abstract 675 presented at 55th ASH Annual Meeting and Exposition, New Orleans, LA 7-10 Dec. Не ограничиваясь теорией, считается, что добавление ибрутиниба усиливает пролиферативный ответ Т-клеток и может приводить к смещению дифференцировки Т-клеток от фенотипа Т-хелпер-2 (Th2) в сторону фенотипа Т-хелпер-1 (Th1). Th1 и Th2 являются фенотипами хелперных Т-клеток, причем Th1 и Th2 управляют разными путями иммунного ответа. Фенотип Th1 связан с провоспалительными реакциями, например, для уничтожения клеток, таких

как внутриклеточные патогены/вирусы или раковые клетки, или сохранения аутоиммунных ответов. Фенотип Th2 связан с накоплением эозинофилов и отвечает за противовоспалительный ответ. В некоторых вариантах осуществления способов, применений и композиций, раскрытых в настоящее описание, ингибитор ВТК представляет собой ингибитор ВТК, описанный в международной заявке WO/2015/079417, которая полностью включена в настоящее описание в виде ссылки. Например, в некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль;



где

R1 представляет собой водород, C1-C6-алкил, необязательно замещенный гидроксигруппой;
 R2 представляет собой водород или галоген;
 R3 представляет собой водород или галоген;
 R4 представляет собой водород;
 R5 представляет собой водород или галоген;
 или R4 и R5 присоединены друг к другу и образуют связь, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH-; или -CH₂-CH₂-CH₂-;

R6 и R7 независимо друг от друга обозначают H, C1-C6-алкил, необязательно замещенный гидроксигруппой, C3-C6-циклоалкил, необязательно замещенный галогеном или гидроксигруппой, или галоген;

R8, R9, R, R', R10 и R11 независимо друг от друга представляют собой H или C1-C6-алкил, необязательно замещенный C1-C6-алкокси; или любые два из R8, R9, R, R', R10 и R11 вместе с атомом углерода, с которым они связаны, могут образовывать 3-членное насыщенное карбоциклическое кольцо;

R12 представляет собой водород или C1-C6-алкил, необязательно замещенный галогеном или C1-C6-алкокси;

или R12, и любой из R8, R9, R, R', R10 или R11 вместе с атомами, с которыми они связаны, могут образовывать 4, 5, 6 или 7-членное азациклическое кольцо, причем это кольцо необязательно может быть замещено галогеном, циано, гидроксигруппой, C1-C6-алкилом или C1-C6-алкокси;

n равно 0 или 1 и

R13 представляет собой C2-C6-алкинил, необязательно замещенный C1-C6-алкилом, C1-C6-алкокси или N,N-ди-C1-C6-алкиламином; C2-C6-алкинил, необязательно замещенный C1-C6-алкилом или C1-C6-алкокси; или C2-C6-алкиленил-оксид, необязательно замещенный C1-C6-алкилом.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК формулы I выбирают из: N-(3-(5-((1-акрилоилазетидин-3-ил)окси)-6-аминопиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-циклопропил-2-фторбензида; (E)-N-(3-(6-амино-5-((1-(бут-2-еноил)азетидин-3-ил)окси)пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-циклопропил-2-фторбензида; N-(3-

(6-амино-5-((1-пропиолоилазетидин-3-ил)окси)пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-циклопропил-2-фторбензамида; N-(3-(6-амино-5-((1-(бут-2-иноил)азетидин-3-ил)окси)пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-циклопропил-2-фторбензамида; N-(3-(5-((1-акрилоилпиперидин-4-ил)окси)-6-аминопиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-

5 циклопропил-2-фторбензамида; N-(3-(6-амино-5-(2-(N-метилакриламидо)этокси)пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-циклопропил-2-фторбензамида; (E)-N-(3-(6-амино-5-(2-(N-метилбут-2-енамидо)этокси)пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-циклопропил-2-фторбензамида; N-(3-(6-амино-5-(2-(N-метилпропиоламино)этокси)пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-циклопропил-2-фторбензамида; (E)-N-(3-(6-

10 амино-5-(2-(4-метокси-N-метилбут-2-енамидо)этокси)пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-циклопропил-2-фторбензамида; N-(3-(6-амино-5-(2-(N-метилбут-2-инамидо)этокси)пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-циклопропил-2-фторбензамида; N-(2-(((4-амино-6-(3-(4-циклопропил-2-фторбензамидо))-5-фтор-2-метилфенил)пиримидин-5-ил)окси)этил)-N-метилоксиран-2-карбоксамида; N-(2-(((4-

15 амино-6-(3-(6-циклопропил-8-фтор-1-оксоизохинолин-2(1H)-ил)фенил)пиримидин-5-ил)окси)этил)-N-метилакриламида; N-(3-(5-(2-акриламидоэтокси)-6-аминопиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-циклопропил-2-фторбензамида; N-(3-(6-амино-5-(2-(N-этилакриламидо)этокси)пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-циклопропил-2-фторбензамида; N-(3-(6-амино-5-(2-(N-(2-фторэтил)акриламидо)этокси)пиримидин-4-

20 ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-циклопропил-2-фторбензамида; N-(3-(5-((1-акриламидоциклопропил)метокси)-6-аминопиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-циклопропил-2-фторбензамида; (S)-N-(3-(5-(2-акриламидопророксии)-6-аминопиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-циклопропил-2-фторбензамида; (S)-N-(3-(6-амино-5-(2-(бут-2-инамидо)пропокси)пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-циклопропил-2-

25 фторбензамида; (S)-N-(3-(6-амино-5-(2-(N-метилакриламидо)пропокси)пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-циклопропил-2-фторбензамида; (S)-N-(3-(6-амино-5-(2-(N-метилбут-2-инамидо)пропокси)пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-циклопропил-2-фторбензамида; N-(3-(6-амино-5-(3-(N-метилакриламидо)пропокси)пиримидин-4-ил)

-5-фтор-2-метилфенил)-4-циклопропил-2-фторбензамида; (S)-N-(3-(5-((1-акрилоилпирролидин-2-ил)метокси)-6-аминопиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-

30 4-циклопропил-2-фторбензамида; (S)-N-(3-(6-амино-5-((1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-циклопропил-2-фторбензамида; (S)-N-(3-(5-((1-акрилоилпирролидин-2-ил)метокси)-6-аминопиримидин-4-ил)-5-фтор-2-

гидроксиметил)фенил)-6-циклопропил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она; N-(2-(((4-

35 амино-6-(3-(6-циклопропил-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)фтор-2-гидроксиметил)фенил)пиримидин-5-ил)окси)этил)-N-метилакриламида; N-(3-(5-(((2S,4R)-1-акрилоил-4-метоксипирролидин-2-ил)метокси)-6-аминопиримидин-4-ил)-5-фтор-2-

метилфенил)-4-циклопропил-2-фторбензамида; N-(3-(6-амино-5-(((2S,4R)-1-(бут-2-иноил)-4-метоксипирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-

40 циклопропил-2-фторбензамида; 2-(3-(5-(((2S,4R)-1-акрилоил-4 метоксипирролидин-2-ил)метокси)-6-аминопиримидин-4-ил)-5-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)-6-циклопропил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она; N-(3-(5-(((2S,4S)-1-акрилоил-4-метоксипирролидин-

2-ил)метокси)-6-аминопиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-циклопропил-2-

фторбензамида; N-(3-(6-амино-5-(((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-4-метоксипирролидин-2-ил)

45 метокси)пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-циклопропил-2-фторбензамида; N-(3-(5-(((2S,4R)-1-акрилоил-4-фторпирролидин-2-ил)метокси)-6-аминопиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-циклопропил-2-фторбензамида; N-(3-(6-амино-5-(((2S,4R)-1-

(бут-2-иноил)-4-фторпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-

-4-циклопропил-2-фторбензамида; (S)-N-(3-(5-((1-акрилоилазетидин-2-ил)метокси)-6-аминопиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-циклопропил-2-фторбензамида; (S)-N-(3-(6-амино-5-((1-пропиолоилазетидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-циклопропил-2-фторбензамида; (S)-2-(3-(5-((1-акрилоилазетидин-2-ил)метокси)-6-аминопиримидин-4-ил)-5-фтор-2-гидроксиметил)фенил)-6-циклопропил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она; (R)-N-(3-(5-((1-акрилоилазетидин-2-ил)метокси)-6-аминопиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-циклопропил-2-фторбензамида; (R)-N-(3-(5-((1-акрилоилпиперидин-3-ил)метокси)-6-аминопиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-циклопропил-2-фторбензамида; N-(3-(5-(((2S,3S)-1-акрилоил-3-метоксипирролидин-2-ил)метокси)-6-аминопиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-циклопропил-2-фторбензамида; N-(3-(5-(((2S,4R)-1-акрилоил-4-цианорролидин-2-ил)метокси)-6-аминопиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-циклопропил-2-фторбензамида; или N-(3-(5-(((2S,4S)-1-акрилоил-4-цианорролидин-2-ил)метокси)-6-аминопиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-циклопропил-2-фторбензамида.

Если не указано иное, химические термины, использованные выше при описании ингибитора ВТК формулы I, используются в соответствии с их значениями, как указано в международной заявке WO/2015/079417, которая полностью включена в настоящее описание в виде ссылки.

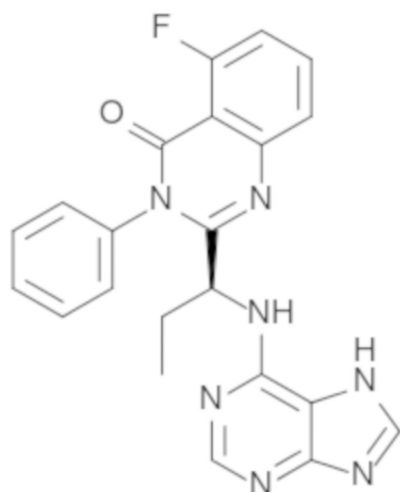
В одном из вариантов осуществления ингибиторы mTOR выбирают из темсиролимуса; ридафоролимуса (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2 [(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-дигидрокси-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}] гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-ил]пропил]-2-метоксициклогексил диметилфосфината, также известного как AP23573 и MK8669, эверолимуса (RAD001); рапамицина (AY22989); симапимода; (5-{2,4-бис[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}-2-метоксифенил)метанола (AZD8055); 2-амино-8-[транс-4-(2-гидроксиэтокси)циклогексил]-6-(6-метокси-3-пиридирил)-4-метил-пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (PF04691502); и N²-[1,4-диоксо-4-[[4-(4-оксо-8-фенил-4H-1-бензопиран-2-ил)морфолиний-4-ил]метокси]бутил]-L-аргинилглицил-L-α-аспартил-L-серина, внутренняя соль (SF1126) (SEQ ID NO: 1316) и XL765.

В одном из вариантов осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор mTOR, например рапамицин, и рапамицин вводят в дозе примерно 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг (например, 6 мг) ежедневно в течение определенного периода времени, например, ежедневно в течение 21-го дневного цикла или ежедневно в течение 28-ми дневного цикла. В одном из вариантов осуществления количество циклов введений рапамицина составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более. В одном из вариантов осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор mTOR, например, эверолимус, и эверолимус вводят в дозе примерно 2 мг, 2,5 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 11 мг, 12 мг, 13 мг, 14 мг, 15 мг (например, 10 мг) ежедневно в течение определенного периода времени, например, ежедневно в течение 28-ми дневного цикла. В одном из вариантов осуществления количество циклов введений эверолимуса составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более.

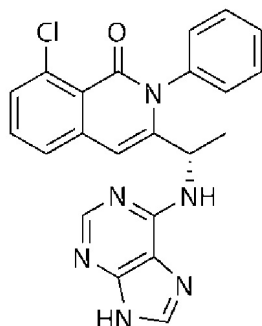
В одном из вариантов осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор MNK, выбранный из CGP052088; 4-амино-3-(п-фторфениламино)-пиразоло [3,4-d]пиримидина (CGP57380); церкоспорамида; ETC-1780445-2; и 4-амино-5-(4-фторанилино)-пиразоло[3,4-d]пиримидина.

В вариантах осуществления раскрытая в настоящем описании клетка,

экспрессирующая CAR, вводится субъекту в комбинации с ингибитором фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) (например, раскрытым в настоящем описании PI3K, например, иделализибом или дувелисибом) и/или ритуксимабом. В вариантах осуществления раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, вводится субъекту в комбинации с иделализибом и ритуксимабом. В вариантах осуществления раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, вводится субъекту в комбинации с дувелисибом и ритуксимабом. Иделалисиб (также называемый GS-1101 или CAL-101; Gilead) представляет собой малую молекулу, которая блокирует дельта-изоформу PI3K. Ниже приведена структура иделалисиба (5-фтор-3-фенил-2-[(1S)-1-(7H-пурин-6-иламино)пропил]-4(3H)-хиназолинона).



Дувелисиб (также называемый IPI-145, Infinity Pharmaceuticals и Abbvie) представляет собой малую молекулу, которая блокирует PI3K- δ , γ . Ниже приведена структура дувелисиба (8-хлор-2-фенил-3-[(1S)-1-(9H-пурин-6-иламино)этил]-1(2H)-изохинолинона).



В вариантах осуществления субъект имеет CLL. В вариантах осуществления субъект имеет рецидивный CLL, например, субъекту ранее назначали противораковую терапию (например, ранее предоставляли одну, две, три или четыре предшествующие противораковые терапии). Например, субъект имеет делецию в коротком плече хромосомы 17 (del(17p), например, в лейкомической клетке). В других примерах у субъекта нет del(17p). В вариантах осуществления субъект имеет лейкозную клетку, содержащую мутацию в гене варибельной области тяжелой цепи иммуноглобулина (IgV_H). В других вариантах осуществления субъект не содержит лейкозную клетку, содержащую мутацию в гене варибельной области тяжелой цепи иммуноглобулина (IgV_H). В вариантах осуществления субъект имеет делецию в длинном плече хромосомы 11 (del(11q)). В других примерах у субъекта нет del(11p). В вариантах осуществления

идедалисиб вводят в дозе примерно 100-400 мг (например, 100-125, 125-150, 150-175, 175-200, 200-225, 225-250, 250-275, 275-300, 325-350, 350-375 или 375-400 мг), например, BID. В вариантах осуществления дувелисиб вводят в дозе примерно 15-100 мг (например, примерно 15-25, 25-50, 50-75 или 75-100 мг), например, дважды в день. В вариантах осуществления ритуксимаб вводят в дозе примерно 350-550 мг/м² (например, 350-375, 375-400, 400-425, 425-450, 450-475 или 475-500 мг/м²), например, внутривенно.

В одном из вариантов осуществления ингибитор киназы представляет собой двойной ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и mTOR, выбранный из 2-амино-8-[транс-4-(2-гидроксиэтокси)циклогексил]-6-(6-метокси-3-пиридинил)-4-метилпиридо [2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (PF-04691502); N-[4-[[4-(диметиламино)-1-пиперидинил] карбонил]фенил]-N'-[4-(4,6-ди-4-морфолинил-1,3,5-триазин-2-ил)фенил]мочевины (PF-05212384, PKI-587); 2-метил-2-{4-[3-метил-2-оксо-8-(хиолин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-имидазол[4,5-с]хиолин-1-ил]фенил}пропан-нитрила (BEZ-235); апитолисиба (GDC-0980, RG7422); 2,4-дифтор-N-{2-(метилокси)-5-[4-(4-пиридазинил)-6-хиолинил]-3-пиридинил}бензолсульфонамида (GSK2126458); 8-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-метил-1-(4-(пиперазин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]хиолин-2(3H)-она малеиновой кислоты (NVP-BGT226); 3-[4-(4-морфолинилпиридо[3',2':4,5]фуоро[3,2-d] пиримидин-2-ил]фенола (PI-103), 5-(9-изопропил-8-метил-2-морфолино-9H-пурин-6-ил) пиримидин-2-амин (VS-5584, SB2343) и N-[2-[(3,5-диметоксифенил)амино]хиноксалин-3-ил]-4-[(4-метил-3-метоксифенил)карбонил]аминофенил-сульфонамида (XL765).

В вариантах осуществления раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, вводится субъекту в комбинации с ингибитором киназы анапластической лимфомы (ALK). Типичные ALK-киназы включают, без ограничения, кризотиниб (Pfizer), церитиниб (Novartis), алектиниб (Chugai), бригаиниб (также называемый AP26113, Ariad), энтректиниб (Ignyta), PF-06463922 (Pfizer), TSR-011 (Tesarro) (см., например, клинические исследования под номером NCT02048488), CEP-37440 (Teva) и X-396 (Xcovery). В вариантах осуществления субъект имеет плотный рак, например, раскрытый в настоящем описании плотный рак, например рак легких.

Химическое название кризотиниба является следующим: 3-[(1R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфенил)этокси]-5-(1-пиперидин-4-илпиразол-4-ил)пиридин-2-амин. Химическое название церитиниба является следующим: 5-хлор-N2-[2-изопропокси-5-метил-4-(4-пиперидинил)фенил]-N4-[2-(изопропилсульфонил)фенил]-2,4-пиримидиндиамин. Химическое название алектиниба является следующим: 9-этил-6,6-диметил-8-(4-морфолинопиперидин-1-ил)-11-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[b]карбазол-3-карбонитрил. Химическое название бригаиниба является следующим: 5-хлор-N2-{4-[4-(диметиламино)-1-пиперидинил]-2-метоксифенил}-N4-[2-(диметилфосфорил)фенил]-2,4-пиримидиндиамин. Химическое название энтректиниба является следующим: N-(5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)бензамид. Химическое название PF-06463922 является следующим: (10R)-7-амино-12-фтор-2,10,16-триметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагидро-2H-8,4-(метено)пиразоло[4,3-H]-[2,5,11]-бензоксадиазаиклетрадецин-3-карбонитрил. Химическая структура CEP-37440 представляет собой (S)-2-((5-хлор-2-((6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-1-метокси-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-N-метилбензамид. Химическое название X-396 является следующим: (R)-6-амино-5-(1-(2,6-дихлор-3-фторфенил)этокси)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)пиридазин-3-карбоксамид.

В одном из вариантов осуществления ингибитор киназы является ингибитором ИТК, выбранным из ибрутиниба; N-(5-(5-(4-ацетилпиперазин-1-карбонил)-4-метокси-2-

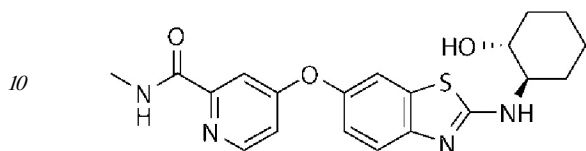
метилфенилтио)тиазол-2-ил)-4-((3,3-диметилбутан-2-иламино)метил)бензамида (BMS-509744); 7-бензил-1-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-2-(4-(пиридин-4-ил)фенил)-1H-имидазо[4,5-g]хиноксалин-6(5H)-она (СТА056); (R)-3-(1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-N-(3-метил-4-(1-метилэтил))бензамида (PF-06465469).

5 Также можно использовать препараты, которые ингибируют кальциневрин - кальций-зависимую фосфатазу (циклоспорин и FK506) или ингибируют киназу p70S6, которая важна для сигналов, индуцированных фактором роста (рапамицин) (Liu et al., Cell 66: 807-815, 1991; Henderson et al., Immun. 73:316-321, 1991; Bierer et al., Curr. Opin. Immun. 5: 763-773, 1993). В следующем аспекте клеточные композиции по настоящему изобретению
10 могут вводиться пациенту в комбинации с трансплантацией костного мозга (например, перед, одновременно или после), Т-клеточной абляционной терапией с использованием химиотерапевтических агентов, таких как флударабин, наружной дистанционной лучевой терапией (XRT), циклофосфамидом и/или антителами, такими как ОКТ3 или САМРАТН. В одном из аспектов клеточные композиции по настоящему изобретению
15 вводят после абляционной терапии В-клеток, такие как агенты, которые реагируют с CD20, например, Ритуксан. Например, в одном из вариантов осуществления субъекты могут пройти стандартное лечение высокодозной химиотерапией, за которой следует трансплантация стволовых клеток периферической крови. В некоторых вариантах осуществления после трансплантации субъекты получают инфузию размноженных
20 иммунных клеток по настоящему изобретению. В дополнительном варианте осуществления размноженные клетки вводят до или после операции.

В вариантах осуществления раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, вводится субъекту в комбинации с ингибитором индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO). IDO - это фермент, который катализирует разложение
25 аминокислоты L-триптофана до кинуренина. Для многих видов рака характерна чрезмерная экспрессия IDO, например, рака простаты, колоректального рака, рака поджелудочной железы, шеи, желудка, яичников, головы и рака легких. pDC, макрофаги и дендритные клетки (DC) могут экспрессировать IDO. Не ограничиваясь теорией, считается, что уменьшение количества L-триптофана (например, катализируемого IDO)
30 приводит к иммуносупрессивной среде, индуцируя агонию и апоптоз Т-клеток. Таким образом, не ограничиваясь теорией, считается, что ингибитор IDO может повысить эффективность раскрытой в настоящем описании клетки, экспрессирующей CAR, например, путем уменьшения подавления или гибели иммунной клетки, экспрессирующей CAR. В вариантах осуществления субъект имеет плотную опухоль, например раскрытую
35 в настоящем описании плотную опухоль, например рак простаты, колоректальный рак, рак щитовидной железы, шеи, желудка, яичников, головы или рак легких. Иллюстративные ингибиторы IDO включают, без ограничения, 1-метилтриптофан, индоксимод (NewLink Genetics) (см., например, клинические испытания под номерами NCT01191216, NCT01792050) и INCB024360 (Incyte Corp.) (см., например, клиническое
40 испытания под номерами NCT01604889; NCT01685255).

В вариантах осуществления раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, вводится субъекту в комбинации с модулятором миелоидных супрессорных клеток (MDSC). MDSC накапливаются на периферии и на участке опухоли многих плотных опухолей. Эти клетки подавляют ответы Т-клеток, тем самым
45 препятствуя эффективности терапии клетками, экспрессирующими CAR. Не ограничиваясь теорией, считается, что введение модулятора MDSC повышает эффективность раскрытой в настоящем описании клетки, экспрессирующей CAR. В одном из вариантов осуществления субъект имеет плотную опухоль, например,

раскрытую в настоящем описании плотную опухоль, например глиобластому. Типичные модуляторы MDSC включают, без ограничения, MCS110 и BLZ945. MCS110 представляет собой моноклональное антитело (mAb) против макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF). См., например, клинические испытания по номером № NCT00757757. BLZ945 является малой молекулой, ингибитором рецептора колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R). См., например, Pyonteck et al. Nat. Med. 19(2013):1264-72. Структура BLZ945 показана ниже.



В вариантах осуществления раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, вводится субъекту в комбинации с CD19 CART клеткой (например, CTL019, например как описано в WO2012/079000, включенной в настоящее описание в виде ссылки). В вариантах осуществления субъект имеет острый миелоидный лейкоз (AML), например, CD19-положительный AML или CD19-отрицательный AML. В вариантах осуществления субъект имеет CD19+ лимфому, например CD19+ неходжкинскую лимфому (NHL), CD19+ FL или CD19+ DLBCL. В вариантах осуществления субъект имеет рецидивную или рефрактерную CD19+ лимфому. В вариантах осуществления субъект получает противолимфомную химиотерапию до, одновременно или после введения (например, инфузии) CD19 CART клеток. В одном из примеров противолимфомную химиотерапию вводят субъекту перед введением клеток CD19 CART. Например, противолимфомную химиотерапию заканчивают за 1-4 дня (например, 1, 2, 3 или 4 дня) до инфузии CD19 CART клеток. В вариантах осуществления вводят множество доз CD19 CART клеток, например, как раскрыто в настоящем описании. Например, разовая доза содержит примерно 5×10^8 CD19 CART клеток. В вариантах осуществления противолимфомную химиотерапию вводят субъекту до, одновременно или после введения (например, инфузии) раскрытой в настоящем описании клетки, экспрессирующей CAR, например, клетки, не экспрессирующей CD19 CAR. В вариантах осуществления CD19 CART вводят субъекту до, одновременно или после введения (например, инфузии) клетки, не экспрессирующей CD19-CAR, например, раскрытой в настоящем описании клетки, не экспрессирующей CD19 CAR.

В некоторых вариантах осуществления раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, вводится субъекту в комбинации с клеткой, экспрессирующей CD19 CAR, например CTL019, например, как описано в WO2012/079000, включенной в настоящее описание в виде ссылки, для лечения заболевания, связанного с экспрессией LL-1, например, раскрытого в настоящем описании рака. Не ограничиваясь теорией, считается, что введение клетки, экспрессирующей CD19 CAR, в комбинации с клеткой, экспрессирующей CAR, улучшает эффективность раскрытой в настоящем описании клетки, экспрессирующей CAR, путем нацеливания линии ранних раковых клеток, например, раковых стволовых клеток, модулирующих иммунный ответ, истощения регуляторных В-клеток и/или улучшения микроокружения опухоли. Например, клетка, экспрессирующая CD19 CAR, нацелена на раковые клетки, которые экспрессируют линии ранних маркеров, например раковые стволовые клетки и клетки, экспрессирующие CD19, тогда как раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, нацелена на раковые клетки, которые экспрессируют линии более поздних маркеров, например CLL-1. Этот подход прекондиционирования может улучшить эффективность

раскрытой в настоящем описании клетки, экспрессирующей CAR. В таких вариантах осуществления клетку, экспрессирующую CD19 CAR, вводят до, одновременно или после введения (например, инфузии) раскрытой в настоящем описании клетки, экспрессирующей CAR.

5 В вариантах осуществления раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, также экспрессирует CAR целенаправленно воздействующий на CD19. В одном из вариантов осуществления раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, и CD19 CAR вводятся субъекту для лечения раскрытого в настоящем описании рака, например, AML. В одном из вариантов осуществления
10 конфигурации одной или обеих молекул CAR содержат первичный внутриклеточный сигнальный домен и костимулирующий сигнальный домен. В другом варианте осуществления конфигурации одной или обеих молекул CAR содержат первичный внутриклеточный сигнальный домен и два или более, например, 2, 3, 4 или 5 или более, костимулирующих сигнальных доменов. В таких вариантах осуществления раскрытые в настоящем описании молекула CAR и CD19 CAR могут иметь один и тот же или разные
15 первичные внутриклеточные сигнальные домены, один и тот же или разные костимулирующие сигнальные домены или одинаковое или разное количество костимулирующих сигнальных доменов. Альтернативно, раскрытые в настоящем описании CAR и CD19 CAR сконфигурированы в виде разделенного CAR, в котором
20 одна из молекул CAR содержит антигенсвязывающий домен и костимулирующий домен (например, 4-1BB), в то время как другая молекула CAR содержит антигенсвязывающий домен и первичный внутриклеточный сигнальный домен (например, CD3-дзета).

В некоторых вариантах осуществления раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, вводится субъекту в комбинации с полипептидом интерлейкина-
25 15 (IL-15), полипептидом рецептора альфа (IL-15Ra) интерлейкина-15 или в комбинации как с IL-15 полипептидом, так и с IL-15Ra полипептидом, например, hetIL-15 (Admune Therapeutics, LLC). hetIL-15 представляет собой гетеродимерный нековалентный комплекс IL-15 и IL-15Ra. hetIL-15 описан, например, в US 8,124,084, US 2012/0177598, US 2009/0082299, US 2012/0141413 и US 2011/0081311, которые включены в настоящее описание
30 в виде ссылки. В вариантах осуществления het-IL-15 вводят подкожно. В вариантах осуществления субъект имеет рак, например плотный рак, например, меланому или рак толстой кишки. В вариантах осуществления субъект имеет метастатический рак.

В вариантах осуществления субъекту, имеющему раскрытое в настоящем описании заболевание, например гематологическое расстройство, например AML или MDS,
35 вводят раскрытую в настоящем описании клетку, экспрессирующую CAR, в комбинации с агентом, например цитотоксическим или химиотерапевтическим агентом, биологической терапией (например, антителом, например моноклональным антителом или клеточной терапией) или ингибитором (например, ингибитором киназы). В вариантах осуществления субъекту вводят раскрытую в настоящем описании клетку,
40 экспрессирующую CAR, в комбинации с цитотоксическим агентом, например, CPX-351 (Celator Pharmaceuticals), цитарабином, даунорубицином, восароксином (Sunesis Pharmaceuticals), сапацитабином (Cyclacel Pharmaceuticals), идарубицином или митоксантроном. CPX-351 представляет собой липосомальную композицию, содержащую цитарабин и даунорубидин в молярном отношении 5:1. В вариантах
45 осуществления субъекту вводят раскрытую в настоящем описании клетку, экспрессирующую CAR, в комбинации с гипометилирующим агентом, например ингибитором ДНК-метилтрансферазы, например азацитидином или децитабином. В вариантах осуществления субъекту вводят ингибитор метилтрансферазы ДНК в

комбинации с биологической терапией, например антителом, или клеточной терапией, например, 225Ac-линтузумабом (Actimab-A, Actinium Pharmaceuticals), IPH2102 (Innate Pharma/Bristol Myers Squibb), SGN-CD33A (Seattle Genetics) или гемтузумаб озогамицином (Mylotarg, Pfizer). SGN-CD33A представляет собой конъюгат антитело-лекарственное

5 вещество (ADC), содержащий димер пирролобензодиазепина, который присоединен к анти-CD33-антителу. Акимаб-А представляет собой анти-CD33-антитело (линтузумаб), меченное актинием. IPH2102 представляет собой моноклональное антитело, которое нацелено на иммуноглобулин-подобные рецепторы клеток-киллеров (KIR). В вариантах осуществления субъекту вводят раскрытую в настоящем описании клетку,

10 экспрессирующую CAR, в комбинации с ингибитором FLT3, например, сорафенибом (Bayer), мидостаурином (Novartis), квизартинибом (Daiichi Sankyo), креноланибом (Arog Pharmaceuticals), PLX3397 (Daiichi Sankyo), AKN-028 (Akinion Pharmaceuticals) или ASP2215 (Astellas). В вариантах осуществления субъекту вводят раскрытую в настоящем описании клетку, экспрессирующую CAR, в комбинации с ингибитором изоцианатдегидрогеназы

15 (IDH), например AG-221 (Celgene/Agios) или AG-120 (Agios/Celgene). В вариантах осуществления субъекту вводят раскрытую в настоящем описании клетку, экспрессирующую CAR, в комбинации с регулятором клеточного цикла, например ингибитором polo-подобной киназы 1 (Plk1), например воласертибом (Boehringer Ingelheim); или ингибитором циклин-зависимой киназы 9 (Cdk9), например алвоцидибом

20 (Tolero Pharmaceuticals/Sanofi Aventis). В вариантах осуществления субъекту вводят раскрытую в настоящем описании клетку, экспрессирующую CAR, в комбинации с ингибитором сигнального пути рецепторов В-клеток, например, ингибитором В-клеточной лимфомы 2 (Bcl-2), например, венетоклаксом (Abbvie/Roche); или ингибитором тирозинкиназы Брутона (Btk), например, ибрутинибом (Pharmacyclics/Johnson & Johnson

25 Janssen Pharmaceutical). В вариантах осуществления субъекту вводят раскрытую в настоящем описании клетку, экспрессирующую CAR, в комбинации с ингибитором M1-аминопептидазы, например тоседостатом (CTI BioPharma/Vernalis); ингибитором гистондеацетилазы (HDAC), например, прациностатом (MEI Pharma); ингибитором мультикиназы, например, ригосертибом (Onconova Therapeutics/Baxter/SymBio); или

30 обратным пептидом-агонистом CXCR4, например BL-8040 (BioLineRx).

В другом варианте осуществления субъекты получают инфузию клеток, экспрессирующих CAR, например клеток, экспрессирующих CD19 CAR, композиции по настоящему изобретению перед трансплантацией клеток, например, трансплантации аллогенных стволовых клеток. В предпочтительном варианте осуществления клетки,

35 экспрессирующие CAR, временно экспрессируют CAR, например, путем электропорации мРНК CAR, в результате чего экспрессия антигена, направленного CAR, например CD19, прекращается перед инфузией донорных стволовых клеток, чтобы избежать неудачного приживления. В одном из вариантов осуществления субъекту может быть введен агент, который уменьшает или улучшает побочные эффекты, связанные с

40 введением клеток, экспрессирующих CAR. Побочные эффекты, связанные с введением клеток, экспрессирующих CAR, включают, без ограничения, CRS и гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (HLH), также называемый синдром активации макрофагов (MAS). Симптомы CRS включают высокую температуру, тошноту, преходящую гипотензию, гипоксию и т.п. Соответственно, раскрытые в настоящем описании способы могут

45 включать введение субъекту раскрытых в настоящем описании клеток, экспрессирующих CAR, и последующее введение агента для регулирования повышенного уровня растворимого фактора, возникающего в результате лечения клетками, экспрессирующими CAR. В одном из вариантов растворимый фактор с повышенным

уровнем у субъекта представляет собой один или более IFN- γ , TNF α , IL-2 и IL-6.

Следовательно, агент, вводимый для лечения этого побочного эффекта, может быть агентом, который нейтрализует один или более из этих растворимых факторов. Примеры таких агентов включают, без ограничения, стероид (например, кортикостероид), ингибитор TNF α и ингибитор IL-6. Примером ингибитора TNF α является молекула анти-TNF α антитела, такая как инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пегол и голимумаб. Другим примером ингибитора TNF является слитый белок, такой как этанерцепт. Ингибитор малой молекулы TNF α включает, без ограничения, производные ксантина (например, пентоксифиллин) и бупропион. Примером ингибитора IL-6 является молекула антитела против IL-6, такая как тоцилизумаб (toc), сарилумаб, элсалимомаб, CNTO 328, ALD518/BMS-945429, CNTO 136, CPSI-2364, CDP6038, VX30, ARGX- 109, FE301 и FM101. В одном из вариантов осуществления молекула антитела против IL-6 представляет собой тоцилизумаб. Примером ингибитора на основе IL-1R является анакинра.

В вариантах осуществления лимфодеплецию у субъекта осуществляют, например, перед введением одной или более раскрытых в настоящем описании клеток, экспрессирующих CAR. В вариантах осуществления лимфодеплеция включает введение одного или более из: мелфалана, цитоксана, циклофосфамида и флударабина.

В вариантах осуществления субъект получает противолимфоидную химиотерапию перед, одновременно или после введения (например, инфузии) клеток CAR, например раскрытых в настоящем описании клеток. В одном из примеров субъект получает противолимфоидную химиотерапию перед введением CD19 CART клеток. Например, противолимфоидную химиотерапию заканчивают за 1-4 дня (например, 1, 2, 3 или 4 дня) до инфузии клеток CAR. В вариантах осуществления вводят множество доз клеток CAR, например, как раскрыто в настоящем описании. Например, разовая доза содержит примерно 5×10^8 клеток CAR. В вариантах осуществления субъекту вводят противолимфоидную химиотерапию перед, одновременно или после введения (например, инфузии) раскрытой в настоящем описании клетки, экспрессирующей CAR.

В некоторых вариантах осуществления раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, вводится субъекту в комбинации с клеткой, экспрессирующей CD19 CAR, например CTL019, например, как описано в WO2012/079000, включенной в настоящее описание в виде ссылки, для лечения заболевания, связанного с экспрессией ракового антигена, например, раскрытого в настоящем описании рака. Не ограничиваясь теорией, считается, что введение клетки, экспрессирующей CD19 CAR, в комбинации с другой клеткой, экспрессирующей CAR, улучшает эффективность раскрытой в настоящем описании клетки, экспрессирующей CAR, путем нацеливания на линии ранних раковых клеток, например, раковых стволовых клеток, модулирующих иммунный ответ, истощения регуляторных В-клеток и/или улучшения микроокружения опухоли. Например, клетка, экспрессирующая CD19 CAR, нацелена на раковые клетки, которые экспрессируют линии ранних маркеров, например раковые стволовые клетки и клетки, экспрессирующие CD19, тогда как некоторые другие раскрытые в настоящем описании клетки, экспрессирующие CAR, нацелены на раковые клетки, которые экспрессируют линии более поздних маркеров. Этот подход прекондиционирования может улучшить эффективность раскрытой в настоящем описании клетки, экспрессирующей CAR. В таких вариантах осуществления клетку, экспрессирующую CD19 CAR, вводят до, одновременно или после введения (например, инфузии) клетки, экспрессирующей CAR.

В вариантах осуществления клетка, экспрессирующая CAR, которая экспрессирует

CAR, целенаправленно воздействующий на раковый антиген, отличный от CD19, также экспрессирует CAR целенаправленно воздействующий на CD19, например CD19 CAR. В одном из вариантов осуществления клетка, не экспрессирующая CD19 CAR, и CD19 CAR вводятся субъекту для лечения раскрытого в настоящем описании рака, например, AML. В одном из вариантов осуществления конфигурации одной или обеих молекул CAR содержат первичный внутриклеточный сигнальный домен и костимулирующий сигнальный домен. В другом варианте осуществления конфигурации одной или обеих молекул CAR содержат первичный внутриклеточный сигнальный домен и два или более, например, 2, 3, 4 или 5 или более, костимулирующих сигнальных доменов. В таких вариантах осуществления молекула, не являющаяся CD19 CAR, и CD19 CAR могут иметь один и тот же или разные первичные внутриклеточные сигнальные домены, один и тот же или разные костимулирующие сигнальные домены или одинаковое или разное количество костимулирующих сигнальных доменов. Альтернативно, раскрытые в настоящем описании молекула, не являющаяся CD19 CAR, и CD19 CAR сконфигурированы в виде разделенного CAR, в котором одна из молекул CAR содержит антигенсвязывающий домен и костимулирующий домен (например, 4-1BB), в то время как другая молекула CAR содержит антигенсвязывающий домен и первичный внутриклеточный сигнальный домен (например, CD3-дзета).

Ингибиторы ингибирующих молекул/ингибиторы контрольных точек

В одном из вариантов осуществления субъекту может быть введен агент, который усиливает активность клетки, экспрессирующей CAR. Например, в одном из вариантов осуществления агент может представлять собой агент, который ингибирует ингибирующую молекулу, например, агент является ингибитором контрольной точки. Ингибирующие молекулы или молекулы контрольной точки, например запрограммированной смерти (PD1), могут в некоторых вариантах осуществления уменьшать способность клетки, экспрессирующей CAR, стимулировать иммунный эффекторный ответ. Примеры ингибирующих молекул включают PD1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, CEACAM (например, CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3 (CD276), B7-H4 (VTCN1), HVEM (TNFRSF14 или CD270), KIR, A2aR, MHC класса I, MHC класса II, GAL9, аденозин и TGFR (например, TGFR бета). В вариантах осуществления раскрытая в настоящем описании клетка, экспрессирующая CAR, содержит костимулирующий рецептор переключателя, например, как описано в WO 2013/019615, который полностью включен в настоящее описание в виде ссылки.

Раскрытые в настоящем описании способы могут включать введение клетки, экспрессирующей CAR, в комбинации с ингибитором контрольной точки. В одном из вариантов осуществления у субъекта наблюдается полный ответ. В другом варианте осуществления у субъекта наблюдается частичный ответ, или ответ отсутствует, и, например, в некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки вводят перед введением клетки, экспрессирующей CAR, например, за две недели, 12 дней, 10 дней, 8 дней, одну неделю, 6 дней, 5 дней, 4 дня, 3 дня, 2 дня или 1 день перед введением клетки, экспрессирующей CAR. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки вводят одновременно с клеткой, экспрессирующей CAR.

Подавление ингибирующей молекулы, например, путем подавления на уровне ДНК, РНК или белка, может оптимизировать функционирование клеток, экспрессирующих CAR. В одном из вариантов осуществления для подавления экспрессии ингибирующей молекулы в клетке, экспрессирующей CAR, можно использовать ингибирующую нуклеиновую кислоту, например ингибирующую нуклеиновую кислоту, например,

дцРНК, например, миРНК или мшРНК, кластеризованные регулярно расположенные короткие палиндромные повторы (CRISPR), эффекторную нуклеазу, подобную активатору транскрипции (TALEN) или эндонуклеазу с цинковыми пальцами (ZFN). В варианте осуществления ингибитор представляет собой мшРНК. В одном из вариантов осуществления подавление активности ингибирующей молекулы происходит внутри клетки, экспрессирующей CAR. В этих вариантах осуществления молекула дцРНК, которая ингибирует экспрессию ингибирующей молекулы, связана с нуклеиновой кислотой, которая кодирует компонент, например все компоненты, CAR.

В одном из вариантов осуществления молекула нуклеиновой кислоты, которая кодирует молекулу дцРНК, ингибирующую экспрессию молекулы, которая модулирует или регулирует, например ингибирует, функцию Т-клеток, функционально связана с промотором, например промотором, продуцирующим H1- или U6, таким образом, что молекула дцРНК, которая ингибирует экспрессию молекулы, модулирующей или регулирующей, например ингибирующей, функцию Т-клеток, экспрессируется, например, экспрессируется в клетке, экспрессирующей CAR. См., например, Tiscornia G.,

"Development of Lentiviral Vectors Expressing siRNA," Chapter 3, in Gene Transfer: Delivery and Expression of DNA and RNA (eds. Friedmann and Rossi). Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, USA, 2007; Brummelkamp TR, et al. (2002) Science 296: 550-553; Miyagishi M, et al. (2002) Nat. Biotechnol. 19: 497-500. В варианте осуществления молекула нуклеиновой кислоты, которая кодирует молекулу дцРНК, ингибирующую экспрессию молекулы, которая модулирует или регулирует, например ингибирует, функцию Т-клеток, находится на том же векторе, например лентивирусном векторе, который содержит молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующей компонент, например все компоненты, CAR. В таком варианте осуществления молекула нуклеиновой кислоты, которая кодирует молекулу дцРНК, ингибирующей экспрессию молекулы, которая модулирует или регулирует, например ингибирует, функцию Т-клеток, находится на векторе, например лентивирусном векторе, со стороны 5'- или 3'- конца по отношению к нуклеиновой кислоте, которая кодирует компонент, например все компоненты CAR. Молекула нуклеиновой кислоты, которая кодирует молекулу дцРНК, ингибирующую экспрессию молекулы, которая модулирует или регулирует, например ингибирует, функцию Т-клеток, может быть транскрибирована в том же или в другом направлении, что и нуклеиновая кислота, которая кодирует компонент, например все компоненты, CAR. В варианте осуществления молекула нуклеиновой кислоты, которая кодирует молекулу дцРНК, ингибирующую экспрессию молекулы, которая модулирует или регулирует, например ингибирует, функцию Т-клеток, находится в векторе, отличном от вектора, который содержит молекулу нуклеиновой кислоты, которая кодирует компонент, например все компоненты, CAR. В одном из вариантов осуществления молекула нуклеиновой кислоты, которая кодирует молекулу дцРНК, ингибирующую экспрессию молекулы, которая модулирует или регулирует, например ингибирует, функцию Т-клеток, временно экспрессируется в клетке, экспрессирующей CAR. В одном из вариантов осуществления молекула нуклеиновой кислоты, которая кодирует молекулу дцРНК, ингибирующую экспрессию молекулы, которая модулирует или регулирует, например ингибирует, функцию Т-клеток, стабильно интегрирована в геном клетки, экспрессирующей CAR. В одном из вариантов осуществления молекула, которая модулирует или регулирует, например ингибирует, функцию Т-клеток, является PD-1.

В одном из вариантов осуществления ингибитор ингибирующего сигнала может быть, например, антителом или фрагментом антитела, который связывается с ингибирующей молекулой. Например, агент может быть антителом или фрагментом

антитела, который связывается с PD1, PD-L1, PD-L2 или CTLA4 (например, ипилимумабом (также называемым MDX-010 и MDX-101) и продается как Ервой®; Bristol-Myers Squibb; Трелелиумаб (моноклональное антитело IgG2, доступное от Pfizer, ранее известное как тицилиумаб, CP-675,206)). В одном из вариантов

5 осуществления агент представляет собой антитело или фрагмент антитела, который связывается с TIM3. В одном из вариантов осуществления агент представляет собой антитело или фрагмент антитела, который связывается с LAG3. В одном из вариантов осуществления агент представляет собой антитело или фрагмент антитела, который связывается с CEACAM (например, CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5). В

10 вариантах осуществления агент, который усиливает активность клетки, экспрессирующей CAR, например ингибитор ингибирующей молекулы, вводят в комбинации с аллогенным CAR, например раскрытым в настоящем описании аллогенным CAR, (например, раскрытым в настоящем описании в разделе "Аллогенные части CAR").

PD1 является ингибирующим элементом семейства рецепторов CD28, который также

15 включает CD28, CTLA-4, ICOS и BTLA. PD-1 экспрессируется на активированных В-клетках, Т-клетках и миелоидных клетках (Agata et al. 1996 Int. Immunol 8:765-75). Было показано, что два лиганда для PD1, PD-L1 и PD-L2 подавляют активацию Т-клеток при связывании с PD1 (Freeman et al. 2000 J Exp Med 192:1027-34; Latchman et al. 2001 Nat Immunol 2:261-8; Carter et al. 2002 Eur J Immunol 32:634-43). PD-L1 встречается в

20 избыточном количестве при раковых заболеваниях человека (Dong et al. 2003 J Mol Med 81:281-7; Blank et al. 2005 Cancer Immunol. Immunother 54:307-314; Konishi et al. 2004 Clin Cancer Res 10:5094). Иммунное подавление может быть отменено путем ингибирования локального взаимодействия PD1 с PD-L1.

Антитела, фрагменты антител и другие ингибиторы PD1, PD-L1 и PD-L2 доступны

25 в данной области и могут быть использованы в комбинации с раскрытым в настоящем описании CD19 CAR. Например, ниволумаб (также называемый BMS-936558 или MDX1106, Bristol-Myers Squibb) представляет собой полностью человеческое IgG4 моноклональное антитело, которое специфически блокирует PD1. Ниволумаб (клон 5C4) и другие человеческие моноклональные антитела, которые специфически

30 связываются с PD1, описаны в US 8 008 449 и WO2006/121168. Пидилизумаб (CT-011; Cure Tech) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG1k, которое связывается с PD1. Пидилизумаб и другие гуманизированные анти-PD1 моноклональные антитела описаны в WO2009/101611. Пидилизумаб (ранее известный как ламбролизумаб, также известный как Кейтруда, MK03475; Merck) представляет

35 собой гуманизированное моноклональное антитело IgG4, которое связывается с PD1. Пембролизумаб и другие гуманизированные анти-PD1 антитела описаны в патентах США 8,354,509 и WO2009/114335. MEDI4736 (Медиммун) представляет собой человеческое моноклональное антитело, которое связывается с PDL1 и ингибирует взаимодействие лиганда с PD1. MDPL3280A (Genentech/Roche) представляет собой

40 человеческое Fc-оптимизированное моноклональное антитело IgG1, которое связывается с PD-L1. MDPL3280A и другие человеческие моноклональные антитела к PD-L1 раскрыты в патенте США № 7,943,743 и публикации US 20120039906. Другие связывающие анти-PD-L1 агенты включают YW243.55.S70 (вариабельные области тяжелой и легкой цепей показаны в SEQ ID NO: 20 и 21 в WO 02010/077634) и MDX-1 105 (также называемый

45 BMS-936559 и, например, анти-PD-L1 связывающие агенты, раскрытые в WO2007/005874). AMP-224 (B7-DCIg, Амплимун, например, раскрытый в WO 02010/027827 и WO2011/066342), является растворимым слитым рецептором PD-L2 Fc, который блокирует взаимодействие между PD1 и B7-H1. Другие анти-PD1-антитела включают

AMP 514 (амплимун), среди прочих, например, антитела против PD1, описанные в US 8609,089, US 2010028330 и/или US 20120114649.

В некоторых вариантах осуществления раскрытый в настоящем описании ингибитор PD1 (например, антитело PD1, например раскрытое в настоящем описании антитело PD1) используется комбинация с раскрытым в настоящем описании CD19 CAR для 5 лечения заболевания, связанного с экспрессией CD19. В некоторых вариантах осуществления раскрытый в настоящем описании ингибитор PD-L1 (например, PD-L1 антитело, например раскрытое в настоящем описании PD-L1 антитело) используют в комбинации с описанным здесь CD19 CAR для лечения заболевания, связанного с 10 экспрессией CD19. Заболевание может представлять собой, например, лимфому, такую как DLBCL, включая первичную DLBCL или вторичную DLBCL. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий по меньшей мере 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% раковых клеток, например DLBCL-клеток, которые являются CD3+/PD1+ клетками. В некоторых 15 вариантах осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий, по существу, непересекающиеся популяции клеток CD19+ и PD-L1+ в раковой опухоли, например, микроокружении рака. Например, в некоторых вариантах осуществления менее 20%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1% клеток в раковой опухоли, микроокружении рака, являются двойными положительными по отношению к CD19 и 20 PD-L1.

В некоторых вариантах осуществления субъект получает лечение комбинацией CD19 CAR, ингибитора PD1 и ингибитора PD-L1. В некоторых вариантах осуществления субъект получает лечение комбинацией CD19 CAR, ингибитора PD1 и ингибитора CD3. В некоторых вариантах осуществления субъект получает лечение комбинацией CD19 25 CAR, ингибитора PD1, ингибитора PD-L1 и ингибитора CD3.

В некоторых вариантах осуществления раскрытые в настоящем описании способы включают этап анализа клеток в биологическом образце, например образце, содержащем клетки DLBCL, в отношении CD3 и/или PD-1 (например, экспрессии CD3 и/или PD-1). В некоторых вариантах осуществления способы включают этап анализа клеток в 30 биологическом образце, например образце, содержащем клетки DLBCL, в отношении CD19 и/или PD-L1 (например, экспрессии CD19 и/или PD-L1). В некоторых вариантах осуществления способы включают, например, предоставление образца, содержащего раковые клетки, и выполнение этапа обнаружения, например, путем иммуногистохимии, одного или более из: CD3, PD-1, CD19 или PD-L1. Способы могут включать 35 дополнительный этап рекомендации или предоставления лечения, например лечения, включающего CD19 CAR.

В одном из вариантов осуществления анти-PD-1 антитело или его фрагмент представляет собой молекулу анти-PD-1 антитела, описанного в US 2015/0210769, озаглавленной "Молекулы антител к PD-1 и их применение", полностью включенную 40 в настоящее описание в виде ссылки. В одном из вариантов осуществления молекула анти-PD-1 антитела включает по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть CDR (или все CDR) варибельной области тяжелой и легкой цепей антитела, выбранного из любого из BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, 45 BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-C, BAP049-Clone-D или BAP049-Clone-E; или как описано в таблице 1 US 2015/0210769, или кодируемого нуклеотидной последовательностью, приведенной в таблице 1, или последовательностью, по существу

идентичной (например, идентичной на по меньшей мере, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% или более идентичности) любой из вышеуказанных последовательностей; или близкородственных CDR, например CDR, которые идентичны или которые имеют по меньшей мере одно изменение аминокислоты, но не более двух, трех или четырех

5 изменений (например, замен, делеций или вставок, например консервативных замен).

В другом варианте осуществления молекула анти-PD-1 антитела содержит по меньшей мере одну, две, три или четыре вариабельные области раскрытого в настоящем описании антитела, например антитела, выбранного из любого из BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-C, BAP049-Clone-D или BAP049-Clone-E; или приведенных в таблице 1 US 2015/0210769, или кодируемого нуклеотидной последовательностью, приведенной в таблице 1; или последовательностью, по существу идентичной (например, идентичной

15 на по меньшей мере, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% или более) любой из вышеуказанных последовательностей.

TIM3 (Т-клеточный иммуноглобулин-3) также оказывает регуляцию функции Т-клеток по механизму отрицательной обратной связи, особенно IFN- γ -секретирующих CD4+ Т-хелперов 1 и CD8+ цитотоксических Т-клеток, и играет критическую роль в истощении Т-клеток. Ингибирование взаимодействия между TIM3 и его лигандами, например, галектином-9 (Gal9), фосфатидилсерин (PS) и HMGB1, может усилить иммунный ответ. Антитела, фрагменты антител и другие ингибиторы TIM3 и его лиганды доступны в данной области и могут быть использованы в комбинации с раскрытым в настоящем описании CD19 CAR. Например, антитела, фрагменты антител, малые молекулы или ингибиторы пептидов, которые нацелены на TIM3, связываются с IgV-доменом TIM3, таким образом ингибируя взаимодействие с его лигандами. Антитела и пептиды, которые ингибируют TIM3, описаны в WO 023/006490 и US 20100247521. Другие анти-TIM3 антитела включают гуманизированные версии RMT3-23 (раскрыты в Ngiow et al., 2011, Cancer Res, 71: 3540-3551) и клон 8B.2C12 (раскрытый в Monney et al., 2002, Nature, 415:536-541). Би-специфические антитела, которые ингибируют TIM3 и PD-1, описаны в US 201010156774.

В одном из вариантов осуществления анти-TIM3 антитело или его фрагмент представляет собой молекулу анти-TIM3 антитела, описанную в документе US 2015/0218274, "Молекулы антител к TIM3 и их применение", полностью включенном в настоящее описание в виде ссылки. В одном из вариантов осуществления молекула анти-TIM3 антитела включает по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть CDR (или все CDR) из вариабельной области тяжелой и легкой цепей антитела, выбранного из любого из следующих: ABTIM3, ABTIM3-hum01, ABTIM3-hum02, ABTIM3-hum03, ABTIM3-hum04, ABTIM3-hum05, ABTIM3-hum06, ABTIM3-hum07, ABTIM3-hum08, ABTIM3-hum09, ABTIM3-hum10, ABTIM3-hum11, ABTIM3-hum12, ABTIM3-hum13, ABTIM3-hum14, ABTIM3-hum15, ABTIM3-hum16, ABTIM3-hum17, ABTIM3-hum18, ABTIM3-hum19, ABTIM3-hum20, ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum22, ABTIM3-hum23; или описанных в таблицах 1-4 в US 2015/0218274; или кодируемого нуклеотидной последовательностью, приведенной в таблицах 1-4; или последовательностью, по существу идентичной (например, идентичной по меньшей мере, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% или более) любой из вышеуказанных последовательностей, или близкородственных CDR, например, CDR, которые идентичны или которые имеют по меньшей мере одно изменение аминокислоты, но не более двух, трех или четырех

изменений (например, замен, делеций или вставок, например, консервативных замен).

В другом варианте осуществления молекула анти-TIM3 антитела содержит по меньшей мере одну, две, три или четыре переменные области раскрытого в настоящем описании антитела, например антитела, выбранного из любого из следующего: ABTIM3, ABTIM3-hum01, ABTIM3-hum02, ABTIM3-hum03, ABTIM3-hum04, ABTIM3-hum05, ABTIM3-hum06, ABTIM3-hum07, ABTIM3-hum08, ABTIM3-hum09, ABTIM3-hum10, ABTIM3-hum11, ABTIM3-hum12, ABTIM3-hum13, ABTIM3-hum14, ABTIM3-hum15, ABTIM3-hum16, ABTIM3-hum17, ABTIM3-hum18, ABTIM3-hum19, ABTIM3-hum20, ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum22, ABTIM3-hum23; или описанного в таблицах 1-4 в US 2015/0218274; или кодируемого нуклеотидной последовательностью, приведенной в таблицах 1-4; или последовательностью, по существу идентичной (например, идентичной на по меньшей мере, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% или более) любой из вышеуказанных последовательностей.

В других вариантах осуществления агент, который усиливает активность клетки, экспрессирующей CAR, является ингибитором CEACAM (например, CEACAM-1, CEACAM-3 и/или ингибитором CEACAM-5). В одном из вариантов осуществления ингибитор CEACAM представляет собой молекулу анти-CEACAM антитела.

Иллюстративные анти-CEACAM-1 антитела описаны в WO 2010/125571, WO 2013/082366 WO 2014/059251 и WO 2014/022332, например моноклональные антитела 34B1, 26H7 и 5F4; или их рекомбинантные формы, как описано, например, в US 2004/0047858, US 7,132,255 и WO 99/052552. В других вариантах осуществления анти-CEACAM антитело связывается с CEACAM-5, как описано, например, Zheng et al. PLoS One. 2010 Sep 2;5(9). pii: e12529 (DOI:10.1371/journal.pone.0021146), или перекрестно реагирует с CEACAM-1 и CEACAM-5, как описано, например, в документах WO 2013/054331 и US 2014/0271618.

На ограничиваясь теорией, считается, что карциноэмбриональный антиген-связанные молекулы клеточной адгезии (CEACAM), такие как CEACAM-1 и CEACAM-5, опосредуют, по меньшей мере частично, подавление противоопухолевого иммунного ответа (см., например, Markel et al. J Immunol. 2002 Mar 15;168(6):2803-10; Markel et al. J Immunol. 2006 Nov 1;177(9):6062-71; Markel et al. Immunology. 2009 Feb;126(2):186-200; Markel et al. Cancer Immunol Immunother. 2010 Feb;59(2):215-30; Ortenberg et al. Mol Cancer Ther. 2012 Jun;11(6):1300-10; Stern et al. J Immunol. 2005 Jun 1;174(11):6692-701; Zheng et al. PLoS One. 2010 Sep 2;5(9). pii: e12529). Например, CEACAM-1 был описан как гетерофильный лиганд для TIM-3, который играет роль в толерантности и истощении Т-клеток, опосредуемых TIM-3 (см., например, WO 2014/022332, Huang, et al. (2014)

Nature doi: 10.1038/nature13848). В вариантах осуществления показана совместная блокада CEACAM-1 и TIM-3 для усиления противоопухолевого иммунного ответа в моделях ксенотрансплантатного колоректального рака (см., например, WO 2014/022332, Huang и др. (2014), см. выше). В других вариантах осуществления совместная блокада CEACAM-1 и PD-1 снижает толерантность Т-клеток, как описано, например, в WO 2014/059251. Таким образом, ингибиторы CEACAM могут быть использованы с другими раскрытыми в настоящем описании иммуномодуляторами (например, анти-PD-1 и/или анти-TIM-3 ингибиторами) для усиления противоракового иммунного ответа, например против меланомы, рака легкого (например, NSCLC), рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, рака яичников и других видов рака, раскрытых в настоящем описании.

LAG3 (ген-3 активации лимфоцитов или CD223) представляет собой молекулу клеточной поверхности, экспрессируемой на активированных Т-клетках и В-клетках, которая, как было показано, играет роль в истощении CD8+ Т-клеток. Антитела, фрагменты антител и другие ингибиторы LAG3 и его лиганды доступны в данной

области и могут быть использованы в комбинации с раскрытым в настоящем описании CD19 CAR. Например, BMS-986016 (Bristol-Myers Squib) представляет собой моноклональное антитело, которое нацелено на LAG3. IMP701 (Immutep) представляет собой антагонистическое LAG3 антитело, и IMP731 (Immutep и GlaxoSmithKline) является истощающим LAG3 антителом. Другие LAG3 ингибиторы включают IMP321 (Immutep), который представляет собой рекомбинантный слитый белок растворимой части LAG3 и Ig, который связывается с молекулами МНС класса II и активирует антигенпрезентирующие клетки (APC). Другие антитела описаны, например, в WO 02010/019570.

В одном из вариантов осуществления анти-LAG3 антитело или его фрагмент представляет собой молекулу анти-LAG3 антитела, как описано в документе US 2015/0259420, "Молекулы антител к LAG3 и их применение", который полностью включен в виде ссылки. В одном из вариантов осуществления молекула анти-LAG3 антитела включает по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть CDR (или все CDR) из вариабельной области тяжелой и легкой цепей антитела, выбранного из любого из следующих: BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050 (Ser) (например, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser или BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J; или представленных в таблице 1 в US 2015/0259420; или кодируемого нуклеотидной последовательностью, приведенной в таблице 1; или последовательностью, по существу идентичной (например, идентичной на по меньшей мере, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% или более) любой из вышеуказанных последовательностей, или близкородственных CDR, например, CDR, которые идентичны или которые имеют по меньшей мере одно изменение аминокислоты, но не более двух, трех или четырех изменений (например, замен, делеций или вставок, например, консервативных замен).

В другом варианте осуществления молекула анти-LAG3 антитела содержит по меньшей мере одну, две, три или четыре вариабельные области раскрытого в настоящем описании антитела, например антитела, выбранного из любого из следующих: BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050 (Ser) (например, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser или BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J; или описанных в таблице 1 в US 2015/0259420; или кодируемого нуклеотидной последовательностью, приведенной в таблицах 1; или последовательностью, по существу идентичной (например, идентичной на по меньшей мере, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% или более) любой из вышеуказанных последовательностей.

Не ограничиваясь теорией, в некоторых вариантах осуществления микроокружение опухолей не является благоприятным для CART клеток, атакующих раковые клетки, из-за прямого или непрямого подавляющего воздействия, оказываемого присутствием PD-L1+ экспрессирующих клеток или PD1+ Т-клеток в микроокружение опухоли. Более конкретно, микроокружение опухоли может содержать опухолевые клетки (которые обычно являются CD19+), иммунные эффекторские клетки (которые могут быть CD3+ Т-клетками и могут быть PD1+ или PD- и которые могут быть эндогенными клетками или клетками, экспрессирующими CAR) и активированные миелоидные клетки (которые обычно являются PD-L1+). PD1+ Т-клетки могут создавать "барьер" вокруг микроокружения опухоли, предотвращая проникновение CART клеток в опухоль. Согласно приведенной в настоящем описании теории, которую не следует рассматривать в качестве ограничения, предварительное введение ингибитора PD1 и/или ингибитора PD-L1 делает микроокружение опухоли более благоприятным для проникновения клеток, экспрессирующих CAR, в микроокружение опухоли, что способствует эффективному очищению от положительных раковых клеток-мишеней. Данные, в защиту этой модели, представлены в настоящем описании, например, в примерах 20 и 21

Соответственно, в некоторых аспектах настоящее раскрытие содержит способы комбинированной терапии, включающие введение субъекту клетку, которая экспрессирует молекулу CAR, которая связывает CD19, например CD19 CAR, в комбинации с ингибитором PD1, ингибитором PD-L1 или и тем и другим. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD1 и/или ингибитор PD-L1 вводят перед CAR терапией. В других вариантах осуществления ингибитор PD1 и/или ингибитор PD-L1 вводят одновременно с CAR терапией или после нее. В некоторых аспектах субъектом является субъектом, имеющим заболевание, связанное с экспрессией CD19, например гематологическое злокачественное новообразование, например лейкомию или лимфому, например DLBCL, например, первичный DLBCL. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет или идентифицирован как имеющий повышенные уровни PD1, PDL1 или CD3 или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет или идентифицирован как имеющий или по меньшей мере 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% клеток DLBCL, которые являются положительными в отношении CD3 и PD1.

Также в настоящем описании представлены способы контроля эффективности CAR терапии, например, CD19 CAR терапии. Клетки, экспрессирующие CAR, можно вводить в кровоток пациента с тем, чтобы клетки находили опухолевую клетку, например, проникали в опухоль. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления способ включает анализ образца опухоли на наличие клеток, экспрессирующих CAR. В вариантах осуществления способ включает обнаружение опухолевого маркера, например CD19. В вариантах осуществления способ включает обнаружение маркера клетки, экспрессирующей CAR, например CAR конструкцию или нуклеиновую кислоту, кодирующую CAR конструкцию. В вариантах осуществления способ дополнительно включает обнаружение Т-клеточного маркера, например CD3. В некоторых аспектах субъектом является субъектом, имеющим заболевание, связанное с экспрессией CD19, например гематологическое злокачественное новообразование, например лейкомию или лимфому, например DLBCL, например, первичный DLBCL. В некоторых вариантах осуществления, если клетки, экспрессирующие CAR, демонстрируют плохую инфильтрацию опухоли, субъекта идентифицируют как субъекта с повышенным риском рецидива по сравнению с субъектом с хорошей инфильтрацией опухоли. В некоторых

вариантах осуществления, если клетки, экспрессирующие CAR, показывают плохую инфильтрацию опухоли, субъекту вводят ингибитор PD1 и/или ингибитор PD-L1, например, в комбинации со второй дозой клеток, экспрессирующих CAR.

В некоторых вариантах осуществления агент, который усиливает активность клетки, экспрессирующей CAR, может представлять собой, например, слитый белок, содержащий первый домен и второй домен, где первый домен является ингибирующей молекулой или ее фрагментом, а второй домен представляет собой полипептид, который связан с положительным сигналом, например полипептидом, содержащим внутриклеточный сигнальный домен, как раскрыто в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления полипептид, который связан с положительным сигналом, может включать костимулирующий домен CD28, CD27, ICOS, например, внутриклеточный сигнальный домен CD28, CD27 и/или ICOS и/или первичный сигнальный домен, например, CD3-дзета, например, раскрытый в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления слитый белок экспрессируется той же клеткой, которая экспрессирует CAR. В другом варианте осуществления слитый белок экспрессируется клеткой, например Т-клеткой, которая не экспрессирует анти-CD19 CAR.

В одном из вариантов осуществления агент, который усиливает активность раскрытой в настоящем описании клетки, экспрессирующей CAR, представляет собой miR-17-92.

В одном из вариантов осуществления агент, который усиливает активность раскрытого в настоящем описании CAR, представляет собой цитокин. Цитокины имеют важные функции, связанные с размножением, дифференцировкой, выживанием и гомеостазом Т-клеток. Цитокины, которые могут быть введены субъекту, получающему раскрытые в настоящем описании клетки, экспрессирующие CAR, включают IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-18 и IL-21 или их комбинацию. В вариантах осуществления вводимый цитокин представляет собой IL-7, IL-15 или IL-21 или их комбинацию. Цитокин можно вводить один раз в день или более одного раза в день, например, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день. Цитокин можно вводить в течение более одного дня, например, цитокин вводят в течение 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 1 недели, 2 недель, 3 недель или 4 недель. Например, цитокин вводят один раз в день в течение 7 дней.

В вариантах осуществления цитокин вводят в комбинации с клетками, экспрессирующими CAR. Цитокин можно вводить одновременно или совместно с клетками, экспрессирующими CAR, например, вводить в один и тот же день. Цитокин может содержаться в той же фармацевтической композиции, что и клетки, экспрессирующие CAR, или может находиться в отдельной фармацевтической композиции. Альтернативно, цитокин можно вводить через небольшой промежуток времени после введения Т-клеток, экспрессирующих CAR, например, через 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней или 7 дней после введения клеток, экспрессирующих CAR. В вариантах осуществления, в которых цитокин вводят в режиме дозирования, который длится дольше одного дня, первый день введения цитокинов может быть днем, когда вводят клетки, экспрессирующие CAR, или первый день введения цитокинов может быть днем через 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней или 7 дней после введения Т-клеток, экспрессирующих CAR. В одном из вариантов осуществления в первый день субъекту вводят клетки, экспрессирующие CAR, а со второго дня вводят цитокин один раз в день в течение следующих 7 дней. В одном из вариантов осуществления цитокин, вводимый в комбинации с клетками, экспрессирующими CAR, представляет собой IL-7, IL-15 и/или IL-21.

В других вариантах осуществления цитокин вводят в течение достаточного периода

времени после введения клеток, экспрессирующих CAR, например, в течение по меньшей мере 2 недель, 3 недель, 4 недель, 6 недель, 8 недель, 10 недель, 12 недель, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев или 1 года или более после введения клеток, экспрессирующих CAR. В одном из вариантов осуществления цитокин вводят после оценки ответа субъекта на введение клеток, экспрессирующих CAR. Например, субъекту назначают клетки, экспрессирующие CAR, в соответствии с дозировкой и режимами, раскрытыми в настоящем описании. Реакцию субъекта на CART терапию оценивают через 2 недели, 3 недели, 4 недели, 6 недель, 8 недель, 10 недель, 12 недель, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев или 1 года или более после введения клеток, экспрессирующих CAR, любым раскрытым в настоящем описании способом, включая подавление роста опухоли, уменьшение количества циркулирующих опухолевых клеток или регрессию опухоли. Субъектам, у которых отсутствует достаточный ответ на CART терапию, можно назначить цитокин. Введение цитокина субъекту, у которого наблюдается неоптимальный ответ на CART терапию, улучшает эффективность CART и/или противоопухолевую активность. В одном из вариантов осуществления цитокин, вводимый после введения клеток, экспрессирующих CAR, представляет собой IL-7.

Другая комбинированная терапия может включать антиаллергенные агенты, противогрибковые средства, анальгетики, вспомогательные терапевтические агенты.

Некоторые пациенты могут иметь аллергические реакции на раскрытые в настоящем описании терапевтические агенты и/или другой противораковый агент(агенты) во время или после введения; поэтому для минимизации риска развития аллергической реакции часто вводят антиаллергенные агенты. Подходящие антиаллергенные агенты включают кортикостероиды, такие как дексаметазон (например, Декадрон®), беклометазон (например, Бекловент®), гидрокортизон (также известный как кортизон, сукцинат гидрокортизона натрия, гидрокортизона натрия фосфат и продается под торговыми марками Ала-Корт®, гидрокортизонфосфат, Солу-Кортеф®, Гидрокорт Ацетат® и Ланакорт®), преднизолон (продается под торговыми марками Дельта-Кортел®, Орапред®, Педиапред® и Прелон®), преднизон (продается под торговыми названиями Дельтазон®, Ликвид Ред®, Метилортен® и Оразон®), метилпреднизолон (также известный как 6-метилпреднизолон, метилпреднизолон ацетат, метилпреднизолон натрия сукцинат, продается под торговыми названиями Дуралон®, Медралон®, Медрол®, М-Преднизол® и Солу-Медрол®); антигистамины, такие как дифенгидрамин (например, Бенадрил®), гидроксизин и ципрогептадин; и бронходилататоры, такие как агонисты бета-адренергических рецепторов, альбутерол (например, Провентил®) и тербуталин (Бретин®).

Некоторые пациенты могут испытывать тошноту во время и после введения раскрытых в настоящем описании терапевтических агентов и/или другого противоракового агента(агентов); поэтому для профилактики тошноты (в верхней части желудка) и рвоты используются антиэметики. Подходящие антиэметики включают апрепитант (Эменд®), ондансетрон (Зофран®), гранисетрон HCl (Китрил®), лоразепам (Ативан®, дексаметазон (Декадрон®), прохлорперазин (Компазин®), казопитан (Резоник® и Зунриса®) и их комбинации.

Лекарственное средство для облегчения боли, испытываемой во время лечения, часто назначают, чтобы пациенту было более комфортно. Часто используются обычные отпускаемые без рецепта анальгетики, такие как Тилонол®. Однако при умеренной или сильной боли также полезны опиоидные анальгетики, такие как гидрокодон/парацетамол или гидрокодон/ацетаминофен (например, Викодин®), морфин (например, Астрामорф®

или Авинза®), оксикодон (например, ОксиКонтин® или Перкоцет®), оксиморфон гидрохлорид (Опана®) и фентанил (например, Дурагезик®).

Для защиты нормальных клеток от токсичности лечения и ограничения токсичности, которой подвергаются органы, в качестве вспомогательной терапии можно использовать цитопротекторы (такие как нейропротекторы, акцепторы свободных радикалов, кардиопротекторы, нейтрализаторы экстравазации антрациклинов, питательные вещества и т.п.). Подходящие цитопротекторы включают амифостин (Этиол®), глутамин, димесна (Тавоцепт®), месну (Меснекс®), декстразоксан (Зинекард® или Тоткт®), ксалипроден (Ксаприла®) и лейковорин (также известный как лейковорин кальция, цитроворум-фактор и фолиновая кислота).

Структуру активных соединений, идентифицированных по кодовым номерам, общим или торговым наименованиям, можно получить из действующего издания стандартного справочника "Мерк индекс" ("The Merck Index") или из баз данных, например, международных патентов (например, IMS World Publications).

Вышеупомянутые соединения, которые могут быть использованы в комбинации с соединением по настоящему изобретению, могут быть получены и введены, как описано в данной области, например, в упомянутых выше документах.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение по настоящему изобретению (например, соединение по настоящему изобретению) или его фармацевтически приемлемую соль вместе с фармацевтически приемлемым носителем, подходящим для введения человеку или животному субъекту, либо отдельно, либо вместе с другими противораковыми средствами.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения людей или животных, страдающих клеточным пролиферативным заболеванием, таким как рак. Настоящее изобретение относится к способам лечения человека или животного, нуждающегося в таком лечении, включая введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению (например, соединения по настоящему изобретению) или его фармацевтически приемлемой соли либо отдельно, либо в комбинации с другими противораковыми средствами.

В частности, композиции могут быть либо составлены вместе в виде комбинации терапевтических агентов, либо могут вводиться по отдельности.

При комбинированной терапии соединение по настоящему изобретению и другой противораковый агент(агенты) могут вводиться либо совместно, либо одновременно, либо последовательно без каких-либо конкретных временных ограничений, при этом такое введение обеспечивает в организме пациента терапевтически эффективные уровни двух соединений.

В предпочтительном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению и другой противораковый агент(агенты) обычно вводят последовательно в любом порядке путем инфузии или перорально. Режим дозирования можно менять в зависимости от стадии заболевания, физической формы пациента, профилей безопасности индивидуальных лекарственных веществ и толерантности к отдельным лекарственным веществам, а также других критериев, хорошо известных лечащему врачу и практикующему врачу(врачам), который вводит комбинацию. Соединение по настоящему изобретению и другой противораковый агент(агенты) можно вводить в пределах нескольких минут друг от друга, часов, дней или даже недель в зависимости от конкретного цикла, используемого для лечения. Кроме того, во время этого цикла один препарат может вводиться чаще другого терапевтического агента и в разных

дозах на одно введение лекарственного вещества.

В другом аспекте настоящего изобретения предложены наборы, которые включают одно или более соединений по настоящему изобретению и соединение-партнер комбинации, как раскрыто в настоящем описании. Типичные наборы включают (а) соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, (b) по меньшей мере одного партнера комбинации, например, как указано выше, при этом такой набор может содержать в упаковке лист-вкладыш или другую этикетку, включая инструкции по введению.

Соединение по настоящему изобретению также может быть использовано для обеспечения преимущества в комбинации с известными терапевтическими процессами, например, при введении гормонов или, в частности, облучения. Соединение по настоящему изобретению можно, в частности, использовать в качестве радиосенсибилизатора, особенно для лечения опухолей, которые проявляют слабую чувствительность к лучевой терапии.

Комбинация с низкой иммуностимулирующей дозой ингибитора mTOR

В одном из вариантов осуществления клетки, экспрессирующие молекулу CAR, например раскрытую в настоящем описании молекулу CAR, вводят в комбинации с низкой иммуностимулирующей дозой ингибитора mTOR. Например, в одном из вариантов осуществления комбинированная терапия включает: клетки, экспрессирующие CD19 CAR, ингибитор В-клеток (ингибитор одного или более из: CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1, например клетку, экспрессирующую CAR, нацеленную на один или более из: CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1) и ингибитор mTOR. В раскрытых в настоящем описании способах используются низкие иммуностимулирующие дозы ингибиторов mTOR, например аллостерических ингибиторов mTOR, включая рапалоги, такие как RAD001. Введение низкой иммуностимулирующей дозы ингибитора mTOR (например, дозы, которая недостаточна для полного подавления иммунной системы, но достаточна для улучшения иммунной функции), может оптимизировать в организме субъекта работу иммунных эффекторных клеток, например Т-клеток или клеток, экспрессирующих CAR. Способы оценки ингибирования mTOR, дозировок, схем лечения и подходящих фармацевтических композиций описаны в заявке на патент США № 2015/01240036, включенной в настоящее описание в виде ссылки.

В одном из вариантов осуществления введение низкой иммуностимулирующей дозы ингибитора mTOR может приводить к одному или более из следующего:

- i) уменьшению числа PD-1 положительных иммунных эффекторных клеток;
- ii) увеличению числа PD-1 отрицательных иммунных эффекторных клеток;
- iii) увеличению отношения PD-1 отрицательные иммунные эффекторные клетки/PD-1 положительные иммунные эффекторные клетки;

iv) увеличению числа наивных Т-клеток;

v) увеличению уровня экспрессии одного или более из следующих маркеров:

CD62L^{high}, CD127^{high}, CD27+ и BCL2, например, на Т-клетках памяти, например, предшественниках Т-клеток памяти;

vi) уменьшению уровня экспрессии KLRG1, например, на Т-клетках памяти, например предшественниках Т-клеток памяти; или

vii) увеличению числа предшественников Т-клеток памяти, например, клеток с любой одной или комбинацией следующих характеристик: увеличенным уровнем CD62L^{high}, увеличенным уровнем CD127^{high}, увеличенным уровнем CD27+, сниженным уровнем KLRG1 и увеличенным уровнем BCL2;

причем любое из вышеприведенных событий, например, i), ii), iii), iv), v), vi) или vii), происходит, например, по меньшей мере, временно, например, по сравнению с субъектом, не получавшим лечение.

В другом варианте осуществления введение низкой иммуностимулирующей дозы ингибитора mTOR приводит к увеличению или длительной пролиферации или персистенции клеток, экспрессирующих CAR, например, в культуре или в организме субъекта, например, по сравнению с субъектом не получавшим лечение клетками, экспрессирующими CAR, или не получавшим лечение. В вариантах осуществления усиленная пролиферация или более длительное персестирование связаны с увеличением количества клеток, экспрессирующих CAR. Способы измерения усиленной или более длительной пролиферации описаны в примерах 18 и 19. В другом варианте осуществления введение низкой иммуностимулирующей дозы ингибитора mTOR приводит к увеличению числа раковых клеток, убитых клетками, экспрессирующими CAR, например, в культуре или в организме субъекта, например, по сравнению с субъектом не получавшим лечение клетками, экспрессирующими CAR, или не получавшим лечение. В вариантах осуществления увеличенный уровень гибели раковых клеток связан с уменьшением размера опухоли.

В одном из вариантов осуществления клетки, экспрессирующие молекулу CAR, например раскрытую в настоящем описании молекулу CAR, вводят в комбинации с низкой иммуностимулирующей дозой ингибитора mTOR, например аллостерического ингибитора mTOR, например RAD001, или каталитического ингибитора mTOR. Например, введение низкой иммуностимулирующей дозы ингибитора mTOR можно начинать до введения раскрытой в настоящем описании клетки, экспрессирующей CAR; завершать до введения раскрытой в настоящем описании клетки, экспрессирующей CAR; начинать одновременно с введением раскрытой в настоящем описании клетки, экспрессирующей CAR; вводить с перекрытием введения раскрытой в настоящем описании клетки, экспрессирующей CAR; или продолжать после введения раскрытой в настоящем описании клетки, экспрессирующей CAR.

Альтернативно или, дополнительно, введение низкой иммуностимулирующей дозы ингибитора mTOR может оптимизировать иммунные эффекторные клетки, которые созданы для экспрессии раскрытой в настоящем описании молекулы CAR. В таких вариантах осуществления введение низкой иммуностимулирующей дозы ингибитора mTOR, например аллостерического ингибитора, например RAD001, или каталитического ингибитора начинают или завершают до получения от субъекта иммунных эффекторных клеток, например Т-клеток или NK-клеток, которые созданы для экспрессии раскрытой в настоящем описании молекулы CAR.

В другом варианте осуществления иммунные эффекторные клетки, например Т-клетки или NK-клетки, которые сконструированы для экспрессии раскрытой в настоящем описании молекулы CAR, например после получения от субъекта, или иммунные эффекторные клетки, экспрессирующие CAR, например Т-клетки или NK-клетки, например до введения субъекту, можно культивировать в присутствии низкой иммуностимулирующей дозы ингибитора mTOR.

В одном из вариантов осуществления введение субъекту низкой иммуномодулирующей дозы ингибитора mTOR включает введение от 0,1 до 20, от 0,5 до 10, от 2,5 до 7,5, от 3 до 6 или примерно 5 мг RAD001 или его биоэквивалентной дозы, например, один раз в неделю, например, в лекарственной форме с немедленным высвобождением. В одном из вариантов осуществления введение субъекту низкой иммуномодулирующей дозы ингибитора mTOR включает введение от 0,3 до 60, от 1,5

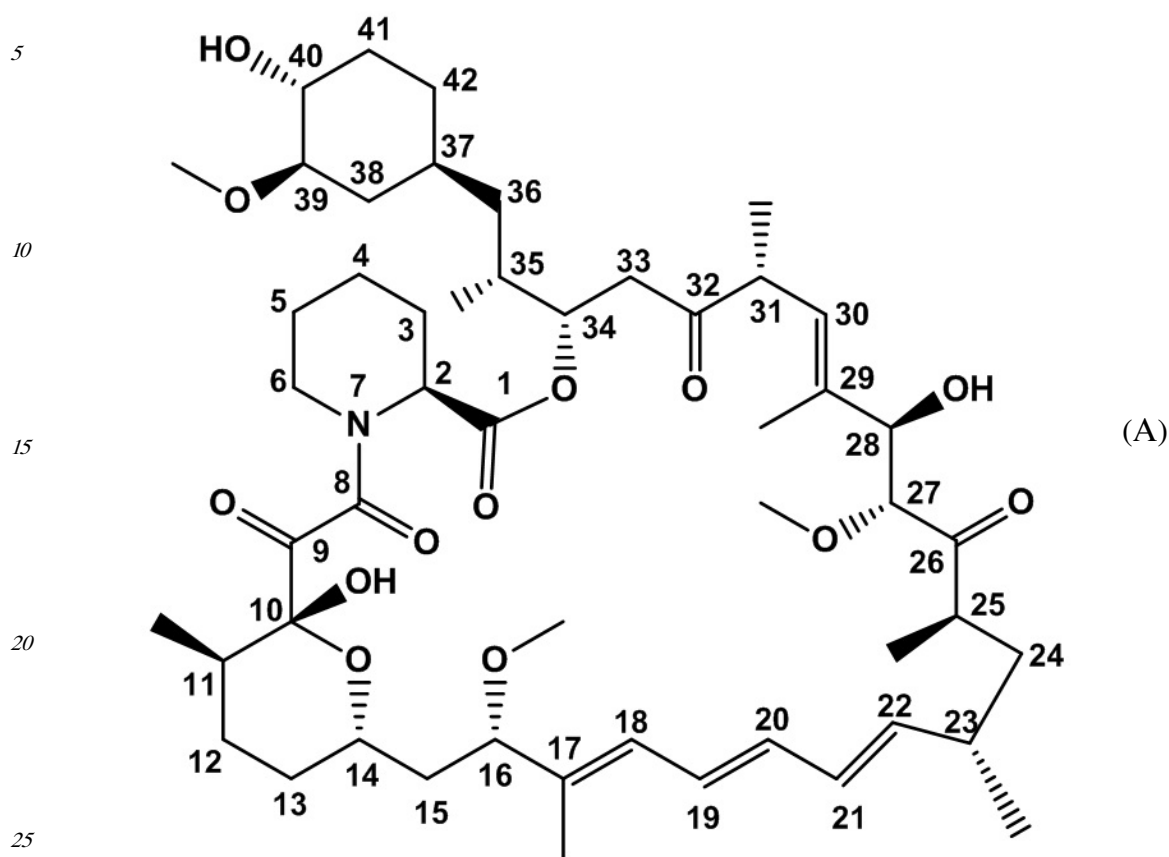
до 30, от 7,5 до 22,5, от 9 до 18 или примерно 15 мг RAD001 или его биоэквивалентной дозы, например, один раз в неделю, например в лекарственной форме с замедленным высвобождением.

В одном из вариантов осуществления доза ингибитора mTOR связана с ингибированием mTOR на по меньшей мере 5, но не более 90%, на по меньшей мере 10, но не более 90%, на по меньшей мере 15, но не более 90%, на по меньшей мере 20, но не более 90%, на по меньшей мере 30, но не более 90%, на по меньшей мере 40, но не более 90%, на по меньшей мере 50, но не более 90%, на по меньшей мере 60, но не более 90%, на по меньшей мере 70, но не более 90%, на по меньшей мере 5, но не более 80%, на по меньшей мере 10, но не более 80%, на по меньшей мере 15, но не более 80%, на по меньшей мере 20, но не более 80%, на по меньшей мере 30, но не более 80%, на по меньшей мере 40, но не более 80%, на по меньшей мере 50, но не более 80%, на по меньшей мере 60, но не более 80%, на по меньшей мере 5, но не более 70%, на по меньшей мере 10, но не более 70%, на по меньшей мере 15, но не более 70%, на по меньшей мере 20, но не более 70%, на по меньшей мере 30, но не более 70%, на по меньшей мере 40, но не более 70%, на не менее 50, но не более 70%, на не менее 5, но не более 60%, на по меньшей мере 10, но не более 60%, на по меньшей мере 15, но не более 60%, на по меньшей мере 20, но не более 60%, на по меньшей мере 30, но не более 60%, на по меньшей мере 40, но не более 60%, на по меньшей мере 5, но не более 50%, на по меньшей мере 10, но не более 50%, на по меньшей мере 15, но не более 50%, на по меньшей мере 20, но не более 50%, на по меньшей мере 30, но не более 50%, на по меньшей мере 40, но не более 50%, на по меньшей мере 5, но не более 40%, на по меньшей мере 10, но не более 40%, на по меньшей мере 15, но не более 40%, на по меньшей мере 20, но не более 40%, на по меньшей мере 30, но не более 40%, на по меньшей мере 35, но не более 40%, на не менее 5, но не более 30%, на по меньшей мере 10, но не более 30%, на по меньшей мере 15, но не более 30%, на по меньшей мере 20, но не более 30%, или на по меньшей мере 25, но не более 30%.

Степень ингибирования mTOR может быть выражена или соответствовать степени ингибирования киназы P70 S6, например, степень ингибирования mTOR может быть определена по уровню снижения активности киназы P70 S6, например, уменьшению уровня фосфорилирования субстрата киназы P70 S6. Уровень ингибирования mTOR может быть оценен различными способами, такими как измерение активности киназы P70 S6 с помощью анализа по Боулей (Boulay), как описано в заявке на патент США 2015/01240036, включенной в настоящее описание в виде ссылки, или как описано в патенте США № 7,727,950, включенном в настоящее описание в виде ссылки; измерение уровня фосфорилированного S6 методом Вестерн-блоттинга или оценка изменения отношения PD1 отрицательных иммунных эффекторных клеток к PD1 положительным иммунным эффекторным клеткам.

Используемый в настоящем описании термин "ингибитор mTOR" относится к соединению или лиганду или его фармацевтически приемлемой соли, которая ингибирует mTOR киназу в клетке. В одном из вариантов осуществления ингибитор mTOR является аллостерическим ингибитором. Аллостерические ингибиторы mTOR включают нейтральное трициклическое соединение рапамицин (сиролимус), родственные рапамицину соединения, которые представляют собой соединения, имеющие структурное и функциональное сходство с рапамицином, включая, например, производные рапамицина, аналоги рапамицина (также называемые рапалогами) и другие макролидные соединения, которые ингибируют mTOR. В одном из вариантов ингибитор mTOR является каталитическим ингибитором.

Рапамицин представляет собой известный макролидный антибиотик, продуцируемый *Streptomyces hygroscopicus*, имеющий структуру, приведенную формуле А.



См., например, McAlpine, J.B., et al., J. Antibiotics (1991) 44: 688; Schreiber, S.L., et al., J. Am. Chem. Soc. (1991) 113: 7433; Патент США 3929992. Существуют различные схемы нумерации рапамицина. Чтобы избежать путаницы в названиях конкретных аналогов рапамицина, приведенных в настоящем описании, эти названия даны со ссылкой на рапамицин, согласно нумерации, показанной на схеме формулы А.

Аналогами рапамицина, применимыми в изобретении, являются, например, О-замещенные аналоги, в которых гидроксильная группа в циклогексильном кольце рапамицина заменена OR_1 , где R_1 представляет собой гидроксильный алкил, гидроксильный алкоксиалкил, ациламиноалкил или аминоалкил; например RAD001, также известный как эверолимус, как описано в US 5665772 и WO94/09010, содержание каждого из них включено в виде ссылки.

Другие подходящие аналоги рапамицина включают аналоги, замещенные в 26-м или 28-м положении. Аналог рапамицина может быть эписмером упомянутого выше аналога, в частности эписмером аналога, замещенного в положении 40, 28 или 26 и может необязательно быть дополнительно гидрированным, например, как описано в US 6015815, WO 95/142323 и WO 99/151530, содержание которых включено в виде ссылки, например, ABT578, также известный как зотаролимус, или аналог рапамицина, описанный в US 7091213, WO 98/02441 и WO 01/14387, содержание которых включено в виде ссылки, например AP23573, также известный как ридафоролимус.

Примеры аналогов рапамицина, подходящих для использования в настоящем изобретении, описанные в US 5665772, включают, без ограничения, 40-О-бензил-рапамицин, 40-О-(4'-гидроксиметил)бензил-рапамицин, 40-О-[4'-(1,2-дигидроксиэтил)]

бензил-рапамицин, 40-О-аллил-рапамицин, 40-О-[3'-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4(S)-ил)-проп-2'-ен-1'-ил]-рапамицин, (2'E, 4'S)-40-О-(4',5'-дигидроксипент-2'-ен-1'-ил)-рапамицин, 40-О-(2-гидрокси)этоксикарбонилметил-рапамицин, 40-О-(2-гидрокси)этил-рапамицин, 40-О-(3-гидрокси)пропил-рапамицин, 40-О-(6-гидрокси)гексил-рапамицин, 40-О-[2-(2-гидрокси)этокси]этил-рапамицин, 40-О-[(3S)-2,2-диметилдиоксолан-3-ил]метил-рапамицин, 40-О-[(2S)-2,3-дигидроксипроп-1-ил]-парамицин, 40-О-(2-ацетокси)этил-рапамицин, 40-О-(2-никотиноилокси)этил-рапамицин, 40-О-[2-(N-морфолино)ацетокси]этил-рапамицин, 40-О-(2-N-имидазолилацетокси)этил-рапамицин, 40-О-[2-(N-метил-N'-пиперазинил)ацетокси]этил-рапамицин, 39-О-дезил-39,40-О,О-этилен-рапамицин, (26R)-26-дигидро-40-О-(2-гидрокси)этил-рапамицин, 40-О-(2-аминоэтил)-рапамицин, 40-О-(2-ацетаминоэтил)-рапамицин, 40-О-(2-никотинамидоэтил)-рапамицин, 40-О-(2-(N-метилимидазо-2'-илкарботоксиламидо)этил)-рапамицин, 40-О-(2-этоксикарбониламиноэтил)-рапамицин, 40-О-(2-толилсульфонамидоэтил)-рапамицин и 40-О-[2-(4',5'-дикарбоэтокси-1',2',3'-триазол-1'-ил)этил]рапамицин.

Другие известные аналоги рапамицина, применимые в настоящем изобретении, являются аналогами, у которых гидроксильная группа в циклогексильном кольце рапамицина и/или гидроксигруппа в положении 28 заменена гидроксиферной группой, например, аналоги рапамицина, раскрытые в патенте США RE44768, например, темсиролимус.

Другие аналоги рапамицина, используемые в настоящем изобретении, включают аналоги, у которых метоксигруппа в положении 16 заменена другим заместителем, например (необязательно гидроксизамещенным) алкинилокси, бензилом, ортометоксибензилом или хлорбензилом, и/или у которых метоксигруппу в положении 39 удаляют вместе с углеродом 39, так что циклогексильное кольцо рапамицина превращается в цикlopентильное кольцо, не содержащее метоксигруппу в положении 39; например, как описано в WO 95/1691 и WO 96/41807, содержание которых включено в виде ссылки. Аналоги могут быть дополнительно модифицированы путем алкилирования гидроксила в положении 40 рапамицина и/или восстановления карбонила в положении 32.

Аналоги рапамицина из WO 95/1691 включают, без ограничения, 16-демтоксид-16-(пент-2-инил)окси-рапамицин, 16-демтоксид-16-(бут-2-инил)окси-рапамицин, 16-демтоксид-16-(пропаргил)окси-рапамицин, 16-демтоксид-16-(4-гидрокси-бут-2-инил)окси-рапамицин, 16-демтоксид-16-бензилокси-40-О-(2-гидроксиэтил)-рапамицин, 16-демтоксид-16-бензилокси-рапамицин, 16-демтоксид-16-орто-метоксибензил-рапамицин, 16-демтоксид-40-О-(2-метоксиэтил)-16-пент-2-инил)окси-рапамицин, 39-демтоксид-40-дезоксид-39-формил-42-нор-рапамицин, 39-демтоксид-40-дезоксид-39-гидроксиметил-42-нор-рапамицин, 39-демтоксид-40-дезоксид-39-карбокси-42-нор-рапамицин, 39-демтоксид-40-дезоксид-39-(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил-42-нор-рапамицин, 39-демтоксид-40-дезоксид-39-(морфолин-4-ил)карбонил-42-нор-рапамицин, 39-демтоксид-40-дезоксид-39-[N-метил,N-(2-пиридин-2-илэтил)]карбамоил-42-нор-рапамицин и 39-демтоксид-40-дезоксид-39-(п-толуолсульфонил-гидразонометил-42-нор-рапамицин.

Аналоги рапамицина из WO96/41807 включают, без ограничения, 32-дезоксид-рапамицин, 16-О-пент-2-инил-32-дезоксид-рапамицин, 16-О-пент-2-инил-32-деоксид-40-О-(2-гидроксиэтил)-рапамицин, 16-О-пент-2-инил-32-(S)-дигидро-40-О-(2-гидроксиэтил)-рапамицин, 32(S)-дигидро-40-О-(2-метокси)этил-рапамицин и 32(S)-дигидро-40-О-(2-гидроксиэтил)-рапамицин.

Другим подходящим аналогом рапамицина является умиролимус, как описано в US 2005/0101624, содержание которого включено в виде ссылки.

RAD001, известный как Эверолимус (Афинитор®), имеет химическое название (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-дигидрокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-аза-трицикло [30.3.1.04,9] гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентаон, как описано в патентах США 5665772 и WO94/09010, содержание каждого из которых включено в виде ссылки.

Другие примеры аллостерических ингибиторов mTOR включают сиролимус (рапамицин, AY-22989), 40-[3-гидрокси-2-(гидроксиметил)-2-метилпропаноат]-рапамицин (также называемый темсиролимусом или CCI-779) и радафоролимус (AP-23573/МК-8669). Другие примеры аллостерических ингибиторов mTor включают зотаролимус (ABT578) и умиролимус.

Альтернативно или дополнительно, каталитические АТФ-конкурентные ингибиторы mTOR были нацелены непосредственно на домен киназы mTOR, причем нацелены как на mTORC1, так и на mTORC2. Ингибиторы mTORC1 могут быть более эффективными, чем аллостерические ингибиторы mTOR, такие как рапамицин, потому что они модулируют устойчивый результат в отношении mTORC1, устойчивых к рапамицину, такой как фосфорилирование 4EBP1-T37/46 и кэп-зависимая трансляция.

Каталитические ингибиторы включают: BEZ235 или 2-метил-2-[4-(3-метил-2-оксо-8-хинолин-3-ил-2,3-дигидроимидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)фенил]пропионитрил или форму монозилатной соли (синтез BEZ235 описан в WO2006/122806); CCG168 (иначе известный как AZD-8055, Chresta, CM, et al., Cancer Res, 2010, 70(1), 288-298), который имеет химическое название {5-[2,4-бис-((S)-3-метил-морфолин-4-ил)-пиридо[2,3d]пиримидин-7-ил]-2-метокси-фенил}метанол; 3-[2,4-бис[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-N-метилбензамид (WO 09104019); 3-(2-аминобензо[d]оксазол-5-ил)-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (WO 10051043 и WO2013023184); N-(3-(N-(3-((3,5-диметоксифенил)амино)хиноксалин-2-ил)сульфамойл)фенил)-3-метокси-4-метилбензамид (WO07044729 и WO12006552); PKI-587 (Venkatesan, AM, J. Med.Chem., 2010, 53, 2636-2645), который имеет химическое название 1-[4-[4-(диметиламино)пиперидин-1-карбонил]фенил]-3-[4-(4,6-диморфолино-1,3,5-триазин-2-ил)фенил]мочевина; GSK-2126458 (ACS Med. Chem. Lett., 2010, 1, 39-43), который имеет химическое название 2,4-дифтор-N-{2-метокси-5-[4-(4-пиридазинил)-6-хинолинил]-3-пиридирил}бензолсульфонамид; 5-(9-изопропил-8-метил-2-морфолино-9H-пурин-6-ил)пиримидин-2-амин (WO 10144848); и (E)-N-(8-(6-амино-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(6-(2-цианопропан-2-ил)пиридин-3-ил)-3-метил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2(3H)-лиден)цианамид (WO12007926).

Другие примеры каталитических ингибиторов mTOR включают 8-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-метил-1-(4-пиперазин-1-ил-3-трифторметилфенил)-1,3-дигидроимидазо[4,5-с]хинолин-2-он (WO2006/122806) и Ku-0063794 (Garcia-Martinez JM, et al., Biochem J., 2009, 421(1), 29-42. Ku-0063794 является специфическим ингибитором мишени рапамицина у млекопитающего (mTOR). WYE-354 является другим примером каталитического ингибитора mTOR (Yu K, et al. (2009). Biochemical, Cellular, and In vivo Activity of Novel ATP-Competitive and Selective Inhibitors of the Mammalian Target of Rapamycin. Cancer Res. 69(15): 6232-6240).

Ингибиторы mTOR, используемые в соответствии с настоящим изобретением, также включают пролекарства, производные, фармацевтически приемлемые соли или аналоги любого из вышеперечисленных.

Ингибиторы mTOR, такие как RAD001, могут быть составлены для доставки методами, хорошо известными в данной области, на основе конкретных дозировок,

раскрытых в настоящем описании. В частности, в патенте США № 6004973 (включенном в настоящее описание в виде ссылки) приводятся примеры препаратов, пригодных для использования с раскрытыми в настоящем описании ингибиторами mTOR.

Методы и биомаркеры для оценки эффективности CAR или пригодности образца

В настоящем раскрытии представлены, среди прочего, генные сигнатуры, которые указывают на возможность развития у страдающего раком пациента, который получил CAR терапию, рецидива или на наличие рецидива. Не ограничиваясь теорией, описание эксперимента для оценки такой генной сигнатуры приведено в примере 12.

В одном из вариантов осуществления новые транскрипционные генные сигнатуры, раскрытые в настоящем описании (например, в **таблице 29** примера 12), используются для улучшения произведенного продукта, тем самым снижая вероятность развития рецидива у пациента. В варианте осуществления раскрытые в настоящем описании генные сигнатуры используются для модификации терапевтического применения готового продукта, тем самым снижая вероятность развития рецидива у пациента.

В одном из вариантов осуществления раскрытые в настоящем описании генные сигнатуры (например, в **таблице 29** примера 12), определяют у субъекта перед лечением с помощью клетки, экспрессирующей CAR, например, перед CART терапией (например, перед лечением с помощью CART19, например, перед CTL019 терапией), с целью предсказания вероятности развития рецидива в случае CAR терапии. В одном из вариантов осуществления раскрытые в настоящем описании генные сигнатуры определяют в образце афереза или образце костного мозга. В одном из вариантов осуществления раскрытые в настоящем описании генные сигнатуры определяют в готовом продукте клеток, экспрессирующих CAR, например продукте CART (например, продукте CART19, например CTL019), перед инфузией.

В настоящем раскрытии также приведены доказательства, например, в примере 12, что (не ограничиваясь теорией), уменьшение уровня экспрессии T_{REG} у пациента перед аферезом или во время изготовления продукта CART, уменьшает риск развития рецидива у пациента.

В одном из вариантов осуществления субъект предварительно получает одну или более видов терапии, которые уменьшают количество клеток T_{REG}, перед сбором клеток для изготовления продукта клеток, экспрессирующих CAR, тем самым снижая риск развития рецидива у субъекта после лечения клетками, экспрессирующими CAR (например, CTL019 терапией). Способы уменьшения T_{REG} клеток включают, без

ограничения, циклофосфамид, анти-GITR антитело, истощение по CD25 и их комбинации. В одном из вариантов осуществления субъект предварительно получает анти-GITR антитело перед сбором клеток для изготовления продукта клеток, экспрессирующих CAR, таким образом снижая риск развития рецидива у субъекта после лечения клетками, экспрессирующими CAR (например, CTL019 терапией).

В одном из вариантов осуществления процесс изготовления клеток, экспрессирующих CAR, модифицируют для истощения клеток T_{REG} перед изготовлением продукта клеток, экспрессирующих CAR (например, продукта CTL019). В варианте осуществления истощение по CD25 используется для истощения T_{REG} клеток перед изготовлением продукта клеток, экспрессирующих CAR (например, продукта CTL019).

В одном из вариантов осуществления, после лечения пациента или лечения продуктом клеток, экспрессирующих CAR, которое уменьшает количество T_{REG} клеток, пациент получает комбинированную терапию. Комбинированная терапия может включать, например, ингибитор CD19, такой как клетка, экспрессирующая CD19 CAR, и один или

более ингибиторов В-клеток, например раскрытых в настоящем описании ингибиторов В-клеток.

В одном из вариантов осуществления у пациента берут образец для анализа уровня T_{REG} клеток, например, образец, содержащий раковые клетки и/или образец,

представляющий микроокружение опухоли. В варианте осуществления эта информация используется для определения курса лечения пациента. Например, в варианте осуществления, если пациент идентифицирован как имеющий повышенные уровни T_{REG} клеток по сравнению с контролем, терапия включает предоставление лечения, отличного от клеток, экспрессирующих CAR. Например, терапия может включать введение молекулы антитела, введение малой терапевтической молекулы, проведение хирургической операции или предоставление лучевой терапии или любую их комбинацию. Эта терапия может быть направлена на один или более В-клеточных антигенов.

В одном из вариантов осуществления субъект с рецидивом является пациентом, у которого по сравнению с субъектом без рецидива имеется или который идентифицирован как имеющий повышенный уровень экспрессии (например, увеличенный уровень РНК) одного или более (например, 2, 3, 4 или всех) из следующих генов: MIR199A1, MIR1203, uc021ovp, ITM2C и HLA-DQB1, и/или снижение уровней экспрессии (например, снижение уровней РНК) одного или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или всех) из следующих генов: PPIAL4D, TTTY10, TXLNG2P, MIR4650-1, KDM5D, USP9Y, PRKY, RPS4Y2, RPS4Y1, NCRNA00185, SULT1E1 и EIF1AY.

В другом аспекте изобретение относится к способу оценки или мониторинга эффективности терапии клетками, экспрессирующими CAR, у субъекта (например, субъекта, имеющего рак), или пригодности образца (например, образца афереза) для CAR терапии, например, терапии, включающей введение низкой иммуностимулирующей дозы ингибитора mTOR. Способ включает получение значения эффективности CAR терапии или пригодности образца, при этом указанное значение указывает на эффективность или пригодность терапии клетками, экспрессирующими CAR.

В вариантах осуществления значение эффективности CAR терапии или пригодности образца содержит измерение одного, двух, трех, четырех, пяти, шести или более (всех) из следующего:

(i) уровня или активности одного, двух, трех или более (например, всех) покоящихся T_{EFF} клеток, покоящихся T_{REG} клеток, более молодых Т-клеток (например, более молодых клеток CD4 или CD8 или гамма/дельта-Т-клеток), или ранних Т-клеток памяти или их комбинации в образце (например, образце афереза или образце продукта клеток, экспрессирующих CAR);

(ii) уровня или активности одного, двух, трех или более (например, всех) активированных T_{EFF} клеток, активированных T_{REG} клеток, более старых Т-клеток (например, более старых клеток CD4 или CD8) или поздних Т-клеток памяти, или их комбинации в образце (например, образце афереза или образце продукта клеток, экспрессирующих CAR);

(iii) уровня или активности маркера истощения иммунных клеток, например одного, двух или более ингибиторов иммунной контрольной точки (например, PD-1, PD-L1, TIM-3 и/или LAG-3) в образце (например, образце афереза или образце готового продукта клеток, экспрессирующих CAR). В одном из вариантов осуществления иммунная клетка имеет истощенный фенотип, например, ко-экспрессирует по меньшей мере два маркера истощения, например, ко-экспрессирует PD-1 и TIM-3. В других вариантах осуществления

иммунная клетка имеет истощенный фенотип, например, ко-экспрессирует по меньшей мере два маркера истощения, например, ко-экспрессирует PD-1 и LAG-3;

(iv) уровня или активности CD27 и/или CD45RO- (например, CD27+CD45RO-)

иммунных эффекторных клеток, например, в популяции CD4+ или CD8+ Т клеток, в образце (например, образце афереза или образце продукта клеток, экспрессирующих CAR);

(v) уровня или активности одного, двух, трех, четырех, пяти, десяти, двенадцати или более биомаркеров, выбранных из CCL20, IL-17a и/или IL-6, PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3, CD57, CD27, CD122, CD62L, KLRG1;

(vi) уровня или активности цитокинов (например, качество набора цитокинов) в образце продукта клеток, экспрессирующих CAR; или

(vii) эффективности трансдукции клетки, экспрессирующей CAR, в образце продукта клеток, экспрессирующих CAR.

В некоторых вариантах осуществления любого из раскрытых в настоящем описании способов терапия клетками, экспрессирующими CAR, включает множество (например, популяцию) иммунных эффекторных клеток, экспрессирующих CAR, например множество (например, популяцию) Т-клеток или НК-клеток или их комбинацию. В одном из вариантов осуществления терапия, клетками, экспрессирующими CAR, включает введение низкой иммуностимулирующей дозы ингибитора mTOR.

В некоторых вариантах осуществления любого из раскрытых в настоящем описании способов измерение одного или более из (i)-(vii) получают из образца афереза, полученного от субъекта. Оценку образца афереза можно выполнять перед инфузией или повторной инфузией.

В некоторых вариантах осуществления любого из раскрытых в настоящем описании способов измерение одного или более из (i)-(vii) получают из образца готового продукта клеток, экспрессирующих CAR. Готовый продукт клеток, экспрессирующих CAR, можно оценить перед инфузией или повторной инфузией.

В некоторых вариантах осуществления любого из раскрытых в настоящем описании способов субъекта оценивают до, во время или после получения терапии клетками, экспрессирующими CAR.

В некоторых вариантах осуществления любого из раскрытых в настоящем описании способов измерение одного или более из (i)-(vii) оценивает профиль экспрессии одного или более генов, методом проточной цитометрии или из оценки экспрессии белка.

В некоторых вариантах осуществления любого из раскрытых в настоящем описании способов способ дополнительно включает идентификацию субъекта, по результатам измерений одного или нескольких из (i)-(vii), как субъекта, у которого имеется ответ или отсутствует ответ на лечение, или у которого наблюдается или отсутствует рецидив.

В некоторых вариантах осуществления любого из раскрытых в настоящем описании способов субъект, у которого наблюдается ответ на лечение (например, полный ответ), имеет или идентифицирован как имеющий более высокий уровень или активность одного, двух или более (всех) из: GZMK, PPF1BP2 или наивных Т-клеток по сравнению с субъектом, у которого ответ отсутствует.

В некоторых вариантах осуществления любого из раскрытых в настоящем описании способов субъект, у которого ответ отсутствует, имеет или идентифицирован как имеющий более высокий уровень или активность одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи или более (например, всех) из: IL22, IL-2RA, IL-21, IRF8, IL8, CCL17, CCL22, эффекторных Т-клеток или регуляторных Т-клеток по сравнению с субъектом, у которого имеется ответ.

В одном из вариантов осуществления субъект с рецидивом является пациентом, у которого по сравнению с субъектом без рецидива имеется или который идентифицирован как имеющий повышенный уровень экспрессии одного или более (например, 2, 3, 4 или всех) из следующие генов: MIR199A1, MIR1203, uc021ovp, ITM2C и HLA-DQB1, и/или

5 сниженный уровень экспрессии одного или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или всех) из следующих генов: PPIAL4D, TTTY10, TXLNG2P, MIR4650-1, KDM5D, USP9Y, PRKY, RPS4Y2, RPS4Y1, NCRNA00185, SULT1E1 и EIF1AY.

В некоторых вариантах осуществления любого из раскрытых в настоящем описании способов субъект с полным ответом имеет или идентифицирован как имеющий более

10 высокий, например более высокий статистически значимый процент, CD8+ Т-клеток по сравнению со стандартным значением, например процентом CD8+ Т-клеток у субъекта без ответа.

В некоторых вариантах осуществления любого из раскрытых в настоящем описании способов субъект с полным ответом имеет или идентифицирован как имеющий более

15 высокий процент CD27+CD45RO- иммунных эффекторных клеток, например, в популяции CD8+, по сравнению со стандартным значением, например, количеством CD27+CD45RO- иммунных эффекторных клеток у субъекта без ответа.

В некоторых вариантах осуществления любого из раскрытых в настоящем описании способов субъект с полным или частичным ответом имеет или идентифицирован как

20 имеющий, например, более высокий, например, статистически значимый более высокий процент CD4+ Т-клеток по сравнению со стандартным значением, например, процентом CD4+ Т-клеток у субъекта без ответа.

В некоторых вариантах осуществления любого из раскрытых в настоящем описании способов субъект с полным ответом имеет или идентифицирован как имеющий более

25 высокий процент одного, двух, трех или более (например, всех) покоящихся T_{EFF} клеток, покоящихся T_{REG} клеток, более молодых Т-клеток (например, более молодых CD4 или CD8 или гамма/дельта-Т-клеток) или ранних Т-клеток памяти, или их комбинации по сравнению со стандартным значением, например, количеством покоящихся T_{EFF} клеток,

30 покоящихся T_{REG} клеток, более молодых Т-клеток (например, более молодых CD4 или CD8) клеток или ранних Т-клеток памяти у субъекта без ответа.

В некоторых вариантах осуществления любого из раскрытых в настоящем описании способов субъект без ответа имеет или идентифицирован как имеющий более высокий процент одного, двух, трех или более (например, всех) активированных T_{EFF} клеток,

35 T_{REG} активированных клеток, более старых Т-клеток (например, более старых CD4 или CD8 клеток) или поздних Т-клеток памяти или их комбинации по сравнению со стандартным значением, например, количеством активированных T_{EFF} клеток, активированных T_{REG} клеток, более старых Т-клеток (например, более старых CD4

40 или CD8-клеток) или поздних Т-клеток памяти у субъекта без ответа.

В некоторых вариантах осуществления любого из раскрытых в настоящем описании способов субъект без ответа имеет или идентифицирован как имеющий более высокий процент маркера истощения иммунных клеток, например одного, двух или более ингибитора иммунной контрольной точки (например, PD-1, PD-L1, TIM-3 и/или LAG-3).

45 В одном из вариантов осуществления субъект без ответа имеет или идентифицирован как имеющий более высокий процент PD-1, PD-L1 или LAG-3, экспрессирующих иммунных эффекторных клеток (например, CD4+ Т-клеток и/или CD8+ Т-клеток) (например, CD4+ и/или CD8+ Т-клеток, экспрессирующих CAR) по сравнению с

процентом экспрессирующих PD-1 или LAG-3 иммунных эффекторных клеток у субъекта с ответом.

В одном из вариантов осуществления субъект без ответа имеет или идентифицирован как имеющий более высокий процент иммунных клеток с истощенным фенотипом, например иммунных клеток, которые ко-экспрессируют по меньшей мере два маркера истощения, например, ко-экспрессируют PD-1, PD-L1 и/или TIM-3. В других вариантах осуществления субъект без ответа имеет или идентифицирован как имеющий более высокий процент иммунных клеток с истощенным фенотипом, например, иммунных клеток, которые ко-экспрессируют по меньшей мере два маркера истощения, например, ко-экспрессируют PD-1 и LAG-3.

В некоторых вариантах осуществления любого из раскрытых в настоящем описании способов субъект без ответа имеет или идентифицирован как имеющий более высокий процент клеток PD-1/PD-L1+/LAG-3+ в популяции клеток, экспрессирующих CAR, по сравнению с субъектом с ответом (например, полным ответом) на терапию клетками, экспрессирующими CAR.

В некоторых вариантах осуществления любого из раскрытых в настоящем описании способов субъект с частичным ответом имеет или идентифицирован как имеющий более высокий процент PD-1/PD-L1+/LAG-3+ клеток в популяции клеток, экспрессирующих CAR, чем у субъекта с ответом.

В некоторых вариантах осуществления любого из раскрытых в настоящем описании способов субъект без ответа имеет или идентифицирован как имеющий истощенный PD1/PD-L1+CAR+ фенотип и ко-экспрессию LAG3 в популяции клеток, экспрессирующих CAR.

В некоторых вариантах осуществления любого из раскрытых в настоящем описании способов субъект без ответа имеет или идентифицирован как имеющий более высокий процент клеток PD-1/PD-L1+/TIM-3+ в популяции клеток, экспрессирующих CAR, по сравнению с субъектом с ответом (например, полным ответом).

В некоторых вариантах осуществления любого из раскрытых в настоящем описании способов субъект с частичным ответом имеет или идентифицирован как имеющий более высокий процент клеток PD-1/PD-L1+/TIM-3+ в популяции клеток, экспрессирующих CAR, чем субъект с ответом.

В некоторых вариантах осуществления любого из раскрытых в настоящем описании способов наличие CD8+CD27+CD45RO- Т-клеток в образце афереза является положительным прогностическим показателем ответа у субъекта на терапию клетками, экспрессирующими CAR.

В некоторых вариантах осуществления любого из раскрытых в настоящем описании способов высокий процент клеток PD1+CAR+ и LAG3+ или TIM3+ Т-клеток в образце афереза является плохим прогностическим показателем ответа у субъекта на терапию клетками, экспрессирующими CAR.

В некоторых вариантах осуществления любого из раскрытых в настоящем описании способов субъект с ответом (например, полным или частичным ответом) имеет один, два, три или более (или все) из следующих профилей:

(i) более высокое количество иммунных эффекторных клеток CD27+ по сравнению со стандартным значением, например, количеством CD27+ иммунных эффекторных клеток у субъекта без ответа;

(ii) более высокое количество CD8+ Т-клеток по сравнению со стандартным значением, например, количеством CD8+ Т-клеток у субъекта без ответа;

(iii) меньшее количество иммунных клеток, экспрессирующих один или более

ингибиторов контрольных точек, например ингибитора контрольной точки, выбранного из PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3 или KLRG-1, или комбинации, по сравнению со стандартным значением, например, количеством клеток, экспрессирующих один или более ингибиторов контрольных точек у субъекта без ответа; или

(iv) имеет более высокое количество одного, двух, трех, четырех или более (всех) из: поющих T_{EFF} клеток, поющих T_{REG} клеток, наивных CD4-клеток, нестимулированных клеток памяти или ранних Т-клеток памяти или их комбинации по сравнению со стандартным значением, например, количеством поющих T_{EFF} клеток, поющих T_{REG} клеток, наивных CD4-клеток, нестимулированных клеток памяти или ранних Т-клеток памяти у субъекта без ответа.

В некоторых вариантах осуществления любого из раскрытых в настоящем описании способов уровень или активность цитокина (vi) выбирают из одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми или более (или всех) цитокинов из: CCL20/MIP3a, IL17A, IL6, GM-CSF, IFN γ , IL10, IL13, IL2, IL21, IL4, IL5, IL9 или TNF α или их комбинации. Цитокин может быть выбран из одного, двух, трех, четырех или более (всех) из: IL-17a, CCL20, IL2, IL6 или TNF α . В одном из вариантов осуществления повышенный уровень или активность цитокина выбирают из одного или обоих IL-17a и CCL20, которые свидетельствуют о повышенной чувствительности или сниженном риске рецидива.

В некоторых вариантах осуществления любого из раскрытых в настоящем описании способов эффективность трансдукции от 15% или выше в (vii) свидетельствует о повышенной чувствительности или сниженном риске рецидива.

В некоторых вариантах осуществления любого из раскрытых в настоящем описании способов эффективность трансдукции менее 15% в (vii) свидетельствует о снижении чувствительности или увеличении риска рецидива.

В вариантах осуществления субъект с ответом, субъект без ответа, субъект с рецидивом или субъект без рецидива, идентифицированный раскрытыми в настоящем описании способами, может быть дополнительно оценен в соответствии с клиническими критериями. Например, субъект с полным ответом имеет или идентифицирован как субъект, имеющий заболевание, например рак, у которого наблюдается полный ответ, например, полная ремиссия в результате лечения. Полный ответ может быть идентифицирован, например, согласно руководству NCCN Guidelines® (которое полностью включено в настоящее описание в виде ссылки), как раскрыто в настоящем описании. Субъект с частичным ответом имеет или идентифицирован как субъект, имеющий заболевание, например рак, у которого наблюдается частичный ответ, например частичная ремиссия в результате лечения. Частичный ответ может быть идентифицирован, например, согласно руководству NCCN Guidelines®, как раскрыто в настоящем описании. Субъект без ответа имеет или идентифицирован как субъект, имеющий заболевание, например рак, у которого отсутствует ответ на лечение, например, у пациента имеется стабильное заболевание или прогрессирующее заболевание. Субъект без ответа может быть идентифицирован, например, согласно руководству NCCN Guidelines®, как раскрыто в настоящем описании.

Альтернативно или в комбинации с раскрытыми в настоящем описании способами, в ответ на указанное значение, выполняют одно, два, три, четыре или более из следующего:

предоставление, например, субъекту с ответом или без рецидива, терапии клетками, экспрессирующими CAR;

введение измененных доз клеток, экспрессирующих CAR, при CAR терапии;

изменение графика или времени проведения курса терапии клетками, экспрессирующими CAR;

введение, например, субъекту без ответа или с частичным ответом, дополнительного агента в комбинации с терапией клетками, экспрессирующими CAR, например, ингибитора контрольной точки, например раскрытого в настоящем описании ингибитора контрольной точки;

предоставление пациенту без ответа или с частичным ответом терапии, которая увеличивает количество молодых Т-клеток у субъекта, перед лечением клетками, экспрессирующими CAR;

модификацию процесса проведения терапии клетками, экспрессирующими CAR, например обогащение более молодыми Т-клетками, до введения нуклеиновой кислоты, кодирующей CAR, или повышение эффективности трансдукции, например, у субъекта, идентифицированного как не имеющего ответа или имеющего частичный ответ;

предоставление альтернативной терапии, например, субъекту без ответа или субъекту с частичным ответом или с рецидивом; или

если субъект идентифицирован как субъект либо без ответа, либо с рецидивом, уменьшают популяцию T_{REG} клеток и/или T_{REG} генную сигнатуру, например, одним или более способами из: истощением по CD25, введением циклофосфамида, анти-GITR антитела или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления субъекта предварительно лечат анти-GITR антителом. В определенном варианте осуществления субъекта лечат анти-GITR антителом перед инфузией или повторной инфузией.

В некоторых вариантах осуществления раскрытых в настоящем описании способов субъекта, который получал CAR терапию, подвергают процедуре визуализации с помощью FDG-PET/CT (PET/CT). По этому измерению можно предсказать реакцию на терапию. Например, в вариантах осуществления измеряют метаболически активный объем опухоли (MTV) и/или [11F]-2-фтор-2-дезоксид-глюкозы (FDG). В вариантах осуществления уменьшение MTV указывает на ответ, например CR (полный ответ) или PR (частичный ответ), например, значение MTV после лечения, равное приблизительно 0, указывает на CR, тогда как увеличение MTV указывает на PD (прогрессирующее заболевание). В вариантах осуществления уменьшение поглощения FDG свидетельствует об ответе, например CR или PR, в то время как увеличение поглощения FDG свидетельствует о PD. В вариантах осуществления визуализацию выполняют после проведения CAR терапии, например, через примерно 1 недели, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев или 6 месяцев после проведения CAR терапии. В вариантах осуществления визуализацию выполняют у субъекта, у которого отсутствуют симптомы CRS (синдром высвобождения цитокина), например, у пациента, который страдал от CRS, и симптомы которого были устранены до визуализации. В вариантах осуществления процедуре визуализации подвергают субъекта, который имеет симптомы CRS. В вариантах осуществления визуализацию выполняется перед CAR терапией, и полученное перед проведением терапии изображение сравнивают с изображением, сделанным после терапии. В вариантах осуществления субъект имеет рак, например лимфому, например, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL) или фолликулярную лимфому (FL). В некоторых вариантах осуществления CAR терапия включает экспрессирующую CAR19 клетку, например CTL019. В некоторых вариантах осуществления CAR терапия включает раскрытую в настоящем описании CAR терапию, например клетку, экспрессирующую CAR20, клетку, экспрессирующую CAR22, или клетку, экспрессирующую CAR19, необязательно в

комбинации с В-клеточной терапией.

Персонализированная медицина (терапевтические средства)

ХАРАКТЕРИСТИКИ CD19, НАПРИМЕР МУТАЦИИ

Не ограничиваясь теорией, у некоторых пациентов с раком наблюдается первоначальный ответ на ингибитор CD19, такой как клетка, экспрессирующая CD19 CAR, а затем следует рецидив. В некоторых вариантах осуществления рецидив вызван (по меньшей мере частично) сдвигом рамки считывания и/или преждевременным стоп-кодоном в CD19 в раковых клетках или другим изменением экспрессии (включая уровни экспрессии) CD19, что снижает способность клетки, экспрессирующей CD19 CAR, нацеливаться на раковые клетки. Такая мутация может снизить эффективность CD19 терапии и способствовать возникновению рецидива у пациента. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления может оказаться полезным дополнение или замена CD19 терапии терапией, направленной на вторую, другую мишень, например мишень, экспрессируемую в В-клетках, например один или более из: CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1. В настоящем описании раскрыты различные иллюстративные комбинированные терапии такого типа.

В настоящей заявке раскрыты, среди прочего, способы лечения субъекта, имеющего рак, включающие одно или более из: (1) определения, имеет ли субъект отличие, например статистически значимое отличие, в характеристике CD19 от стандартной характеристики и (2), если отличие между определенной характеристикой и стандартной характеристикой имеется, введение субъекту терапевтически эффективной дозы CAR терапии, например CART, тем самым предоставляя лечение субъекту. Пациентом может быть, например, пациент, у которого развился рецидив после лечения ингибитором CD19, например клеткой, экспрессирующей CD19 CAR. Пациент может быть пациентом, который получил или получает CD19 CAR терапию и имеет риск развития рецидива. Пациент может быть субъектом, не реагирующим на CD19 CAR терапию.

Характеристикой может быть, например, последовательность CD19, например последовательность белка или нуклеиновой кислоты. Последовательность может быть определена, например, как описано в примерах, путем высокопроизводительного секвенирования нуклеиновой кислоты или путем масс-спектрометрии белков. Как описано в приведенном в настоящем описании примере, у пациента может развиваться рецидив после CD19 CART терапии из-за мутаций в CD19, например в экзоне 2 CD19, например мутации, которая приводит к сдвигу рамки считывания и появлению преждевременного стоп-кодона в CD19. В вариантах осуществления вставка или делеция не приводят ни к одному или обоим событиям из сдвига рамки считывания и появления преждевременного стоп-кодона. Мутация может представлять собой, например, вставку, делецию, замену, транслокацию или комбинацию любого из вышеперечисленного. Вставка, делеция или замена могут включать, например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 20 или 50 нуклеотидов. Вставка, делеция или замена могут включать, например, не более 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 20, 50 или 100 нуклеотидов. В некоторых случаях популяция клеток содержит более одной мутации. В таких случаях мутации могут быть в перекрывающихся или неперекрывающихся субпопуляциях клеток.

В некоторых случаях пациент идентифицирован как имеющий характеристику CD19, которая снижает способность CD19 к взаимодействию с ингибитором CD19, таким как клетка, экспрессирующая CD19 CAR. Такая характеристика может представлять собой, например, мутацию сдвига рамки считывания, появление преждевременного стоп-кодона, изменение последовательности нуклеиновой кислоты или изменение структуры первичного транскрипта мРНК. Характерной особенностью может быть, например,

нарушение нормального продуцирования CD19, которое происходит раньше сплайсинга. Характеристикой может быть, например, характеристика, отличная от пропуска экзона. Таким пациентам может быть предоставлено лечение ингибитором другой мишени, например, ингибитором В-клеток, например клеткой, экспрессирующей CAR, направленной против другого эпитопа, например эпитопа для одного или более из: CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1.

В некоторых случаях пациент идентифицирован как имеющий характеристику CD19, которая снижает способность CD19 взаимодействовать с ингибитором CD19, таким как клетка, экспрессирующая CD19 CAR, но не уменьшает или не подавляет способность CD19 взаимодействовать со вторым ингибитором CD19, таким как ингибитор CD19, который связывается с другой областью на CD19. Такая характеристика может представлять собой, например, мутацию, которая не приводит к одному или обоим событиям: сдвигу рамки или появлению преждевременного стоп-кодона. Такая характеристика может быть, например, изменением последовательности нуклеиновой кислоты или изменением структуры первичного транскрипта мРНК, нарушением нормального продуцирования CD19, которое происходит раньше сплайсинга, или характеристикой, отличной от пропуска экзона. Такие пациенты могут получать лечение ингибитором CD19, например ингибитором В-клеток, направленным против интактной области CD19, например части CD19 дикого типа. Например, если мутация присутствует в экзоне 2, второй ингибитор CD19 может связываться с экзоном, отличным от экзона 2, или частью экзона 2, в которой отсутствует мутация. Второй ингибитор CD19 может быть, например, раскрытым в настоящем описании ингибитором CD19.

T_{EFF} и T_{REG} СИГНАТУРЫ

Раскрытые в настоящем описании способы могут включать этапы определения T_{REG} сигнатуры или определения уровней T_{EFF} клеток или T_{REG} клеток, например, у пациента или в популяции клеток, например иммунных клеток. Раскрытые в настоящем описании способы также могут включать этапы снижения уровня T_{REG} клеток или снижение уровня экспрессии T_{REG} у пациента или в популяции клеток. В некоторых вариантах осуществления T_{EFF} представляет собой клетку с активированной экспрессией одного или более (например, по меньшей мере 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 или всех) из следующих генов: AIM2, ALAS1, B4GALT5, BATF, C3orf26, C4orf43, CCL3, CCL4, CCT3, CCT7, CD40LG, CHAC2, CSF2, CTNNA1, EBNA1BP2, EDARADD, EEF1E1, EIF2B3, EIF2S1, FABP5, FAM40B, FKBP4, FOSL1, GFOD1, GLRX2, HSPD1, HSPE1, IFNG, IL15RA, IL21, IL2RA, IL3, KCNK5, KIAA0020, LARP4, LRP8, LTA, MANF, MIR1182, MIR155, MIR155HG, MTCH2, MYOF, NDUFAF1, NLN, NME1, NME1-NME2, OTUD7B, PAM, PDIA6, PEA15, PFKM, PGAM1, PGAM4, PPIL1, PRDX4, PRSS23, PSMD1, PSMD11, PSMD14, PTRH2, PUS7, RBBP8, RPF2, RPP25, SFXN1, SLC27A2, SLC39A14, SLC43A3, SORD, SPR, SRXN1, STIP1, STT3A, TBX21, TMCC2, TMEM165, TNFRSF9, TXN, TXNDC5, UCK2, VDR, WDR12, YWHAG и ZDHHC16. В некоторых вариантах осуществления T_{REG} клетка представляет собой клетку с активированной экспрессией одного или более (например, по меньшей мере 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 или всех) из следующих генов: AIM2, ALAS1, BATF, C5orf32, CCL17, CD40LG, CHAC2, CSF1, CTSL1, EBNA1BP2, EDARADD, EMP1, EPAS1, FABP5, FAM40B, FKBP4, FOSL1, GCLM, GK, GPR56, HMOX1, HSPD1, HSPE1, IKBIP, IL10, IL13, IL15RA, IL1RN, IL2RA, IL3, IL4, IL5, IL9, KCNK5, LTA, MANF, MIR1182, MIR155, MIR155HG, MYOF, NDUFAF1, NLN, NME1, NME1-NME2, PANX2, PDIA6, PGAM4, PPIL1, PPPDE2, PRDX4, PRKAR1B, PSMD1, PSMD11, PUS7, RBBP8, SLC27A2, SLC39A14, SLC43A3, SRXN1, STIP1, STT3A, TBX21, TNFRSF11A, TNFRSF1B, TNFRSF8, TNFRSF9,

TXN, UCK2, VDR, VTRNA1-3, WDR12, YWHAG, ZDNHC16 и ZNF282. Повышенный уровень экспрессии может быть, например, измерен через 16 часов после стимуляции. Повышенный уровень экспрессии можно определить, например, путем измерения уровней РНК для указанных генов.

5 **Фармацевтические композиции и способы лечения**

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут содержать в некоторых аспектах клетку, экспрессирующую CAR, например, множество клеток, экспрессирующих CAR, как раскрыто в настоящем описании, в комбинации с одним или более фармацевтически или физиологически приемлемых носителей, разбавителей
10 или наполнителей. Такие композиции могут включать буферы, такие как нейтральный забуференный физиологический раствор, забуференный фосфатом физиологический раствор и тому подобное; углеводы, такие как глюкоза, манноза, сахароза или декстраны, маннит; белки; полипептиды или аминокислоты, такие как глицин; антиоксиданты; хелатирующие агенты, такие как ЭДТА или глутатион; адъюванты
15 (например, гидроксид алюминия); и консерванты. В одном из аспектов, композиции по настоящему изобретению составлены для внутривенного введения.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить способом, соответствующим заболеванию, подлежащему лечению (или профилактике). Количество и частота введений будут определяться такими факторами, как состояние пациента,
20 тип и тяжесть заболевания пациента, хотя подходящие дозы могут определяться в ходе клинических испытаний.

В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция по существу не содержит, например не обнаруживаемых уровней контаминантов, например, выбранных из группы, состоящей из эндотоксина, микоплазмы, компетентного по
25 репликации лентивируса (RCL), р24, нуклеиновой кислоты VSV-G, ВИЧ gag, анти-CD3/анти-CD28-покрытых остаточных микросфер, мышинных антител, объединенной человеческой сыворотки, бычьего сывороточного альбумина, бычьей сыворотки, компонентов культуральной среды, компонентов упаковки вектора в плазмиду, бактерий и грибов. В одном из вариантов осуществления бактерия представляет собой, по меньшей
30 мере выбранную из группы, состоящей из *Alcaligenes faecalis*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenza*, *Neisseria meningitides*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* группы A.

Когда указывается "иммунологически эффективное количество", "противоопухолевое эффективное количество", "ингибирующее опухоль эффективное количество" или
35 "терапевтическое количество", врач может определить точное количество композиции по настоящему изобретению, подлежащей введению, с учетом индивидуальных различий в возрасте, весе, размере опухоли, степени заражения или метастазирования и состояния пациента (субъекта). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая клетки, например раскрытые в настоящем описании Т-клетки,
40 может вводиться в дозе от 10^4 до 10^9 клеток/кг массы тела, в некоторых случаях от 10^5 до 10^6 клеток/кг массы тела, включая все целочисленные значения в пределах этого диапазона. В некоторых вариантах осуществления клетки, например раскрытые в настоящем описании Т-клетки, могут вводиться в количестве 3×10^4 , 1×10^6 , 3×10^6 или
45 1×10^7 клеток/кг массы тела. Композиции клеток также могут вводиться в этих дозах несколько раз. Клетки можно вводить методами инфузии, которые широко известны в иммунотерапии (см., например, Rosenberg et al., New Eng. J. Med., 319: 1676, 1988).

В некоторых вариантах осуществления доза клеток CAR (например, CD10, CD19,

CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1 CAR клеток) содержит примерно 1×10^5 , 2×10^5 , 5×10^5 , 1×10^6 , $1,1 \times 10^6$, 2×10^6 , $3,6 \times 10^6$, 5×10^6 , 1×10^7 , $1,8 \times 10^7$, 2×10^7 , 5×10^7 , 1×10^8 , 2×10^8 или 5×10^8 клеток/кг. В некоторых вариантах осуществления доза клеток CAR (например, CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1 CAR клеток) содержит по меньшей мере примерно 1×10^5 , 2×10^5 , 5×10^5 , 1×10^6 , $1,1 \times 10^6$, 2×10^6 , $3,6 \times 10^6$, 5×10^6 , 1×10^7 , $1,8 \times 10^7$, 2×10^7 , 5×10^7 , 1×10^8 , 2×10^8 или 5×10^8 клеток/кг. В некоторых вариантах осуществления доза клеток CAR (например, CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1 CAR клеток) содержит вплоть до примерно 1×10^5 , 2×10^5 , 5×10^5 , 1×10^6 , $1,1 \times 10^6$, 2×10^6 , $3,6 \times 10^6$, 5×10^6 , 1×10^7 , $1,8 \times 10^7$, 2×10^7 , 5×10^7 , 1×10^8 , 2×10^8 или 5×10^8 клеток/кг. В некоторых вариантах осуществления доза клеток CAR (например, CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1 CAR клеток) содержит примерно $1,1 \times 10^6$, $1,8 \times 10^{10}$ клеток/кг или около 8×10^5 – $1,5 \times 10^6$ клеток/кг. В некоторых вариантах осуществления доза клеток CAR (например, CD10, CD19, CD20, CD2, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1 CAR клеток) содержит примерно 1×10^7 , 2×10^7 , 5×10^7 , 1×10^8 , 2×10^8 , 5×10^8 , 1×10^9 , 2×10^9 или 5×10^9 клеток. В некоторых вариантах осуществления доза клеток CAR (например, CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1 CAR клеток) содержит по меньшей мере примерно 1×10^7 , 2×10^7 , 5×10^7 , 1×10^8 , 2×10^8 , 5×10^8 , 1×10^9 , 2×10^9 или 5×10^9 клеток. В некоторых вариантах осуществления доза клеток CAR (например, CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3 или ROR1 CAR клеток) содержит вплоть до примерно 1×10^7 , 2×10^7 , 5×10^7 , 1×10^8 , 2×10^8 , 5×10^8 , 1×10^9 , 2×10^9 или 5×10^9 клеток.

В некоторых аспектах может оказаться желательным ввести субъекту активированные клетки, например Т-клетки или НК-клетки, а затем повторно взять кровь (или выполнять аферез), активировать клетки из этого образца в соответствии с настоящим изобретением и повторно ввести пациенту эти уже активированные и размноженные клетки. Этот процесс можно выполнять несколько раз каждые несколько недель. В некоторых аспектах клетки, например Т-клетки или НК-клетки, могут быть активированы в крови, полученной в количестве 10 до 400 см^3 . В некоторых аспектах клетки, например Т-клетки или НК-клетки, активируют из крови, полученной в количестве 20 см^3 , 30 см^3 , 40 см^3 , 50 см^3 , 60 см^3 , 70 см^3 , 80 см^3 , 90 см^3 или 100 см^3 .

Введение указанных композиций может осуществляться любым удобным способом, в том числе путем аэрозольной ингаляции, инъекции, приема внутрь, трансфузии, имплантации или трансплантации. Раскрытые в настоящем описании композиции можно вводить пациенту транс-артериально, подкожно, внутрикочно, внутриопухольно, интранодально, интрамедуллярно, внутримышечно, путем внутривенной (iv) инъекции или внутрибрюшинно. В одном из аспектов композиции клеток, например композиции Т-клеток или НК-клеток по настоящему изобретению, вводят пациенту путем внутрикочной или подкожной инъекции. В одном из аспектов композиции клеток, например композиции Т-клеток или НК-клеток по настоящему изобретению, вводят путем внутривенной инъекции. Композиции клеток, например, композиции Т-клеток или НК-клеток, могут быть введены непосредственно в опухоль, лимфатический узел или участок инфекции.

В конкретном иллюстративном аспекте субъекты могут подвергаться лейкаферезу,

процессу, согласно которому лейкоциты собирают, обогащают или истощают *ex vivo* для отбора и/или выделения представляющих интерес клеток, например Т-клеток. Эти изоляты клеток, например изоляты Т-клеток или НК-клеток, могут быть размножены способами, известными в данной области, и обработаны таким образом, чтобы в них можно было ввести одну или более конструкций CAR по изобретению, тем самым создавая клетку, экспрессирующую CAR, например CART, в соответствии с изобретением. Субъекты, нуждающиеся в этом, могут впоследствии пройти стандартное лечение высокими дозами химиотерапии, за которой следует трансплантация стволовых клеток периферической крови. В некоторых аспектах, после или одновременно с трансплантацией, субъекты получают инфузию размноженных клеток, экспрессирующих CAR, по настоящему изобретению. В дополнительном аспекте размноженные клетки вводят до или после операции.

Дозы вышеуказанного лечения, которые следует вводить пациенту, будут варьировать в зависимости от конкретной природы состояния, которое подлежит лечению, и реципиента, получающего это лечение. Размер доз для введения человеку может быть определен в соответствии с принятой в данной области практикой. Доза для терапевтического, например, антитела, например CAMPATH, например, может быть, например, в диапазоне от 1 до 100 мг для взрослого пациента, например, вводится ежедневно в течение от 1 до 30 дней. Подходящая суточная доза составляет от 1 до 10 мг в день, хотя в некоторых случаях могут использоваться более объемные дозы, до 40 мг в день (описанные в патенте США № 6120766).

В одном из вариантов осуществления молекулу CAR вводят в клетки, например Т-клетки или НК-клетки, например, с помощью *in vitro* транскрипции, и субъект (например, человек) получает начальное введение клеток, содержащих молекулу CAR, например CAR Т-клетки, по изобретению и одно или более последующих введений клеток, экспрессирующих CAR, например CAR Т-клеток по изобретению, где одно или более последующих введений осуществляют менее чем через 15 дней, например, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 или 2 дней после предыдущего введения. В одном из вариантов осуществления пациент (например, человек) получает в неделю более одного введения клеток, экспрессирующих CAR, например CAR Т-клеток по изобретению; например, в неделю осуществляют 2, 3 или 4 введения клеток, экспрессирующих CAR, например CAR Т-клеток по изобретению. В одном из вариантов осуществления субъект (например, человек) получает в неделю более одного введения (например, 2, 3 или 4 введения в неделю) (также упоминаемого в настоящем описании как цикл) клеток, экспрессирующих CAR, например CAR Т-клеток, а затем следует неделя без введения клеток, экспрессирующих CAR, после чего субъект получает одно или более дополнительных введений клеток, экспрессирующих CAR, например CAR Т-клеток (например, более одного введения клеток, экспрессирующих CAR, например CAR Т-клеток). В другом варианте осуществления субъект (например, человек) получает более одного цикла клеток, экспрессирующих CAR, а время между каждым циклом составляет менее 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4 или 3 дней. В одном из вариантов осуществления клетки, экспрессирующие CAR, например вводят через день, три введения в неделю. В одном из вариантов осуществления клетки, экспрессирующие CAR, например CAR Т-клетки по изобретению, вводят в течение по меньшей мере двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми или более недель.

В некоторых вариантах осуществления субъекты могут быть взрослыми субъектами (т.е. от 18 лет и старше). В некоторых вариантах осуществления субъекты могут быть в возрасте от 1 до 30 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст субъекта

находится в пределах от 16 лет и старше. В некоторых вариантах осуществления возраст субъекта находится в пределах от 16 до 30 лет. В некоторых вариантах осуществления субъекты являются детьми (т.е. в возрасте от 1 до 18 лет).

В одном из аспектов клетки, экспрессирующие CAR, например CART, генерируют с использованием лентивирусных векторов, таких как лентивирус. Клетки, экспрессирующие CAR, например CART, сгенерированные таким образом, будут иметь устойчивую экспрессию CAR.

В одном из аспектов клетки, экспрессирующие CAR, например CART, генерируют с использованием вирусного вектора, такого как гамма-ретровирусный вектор, например раскрытый в настоящем описании гамма-ретровирусный вектор. CART, сгенерированные с помощью этих векторов, могут иметь устойчивую экспрессию CAR.

В одном из аспектов клетки, экспрессирующие CAR, например CART, временно экспрессируют CAR векторы, в течение 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 дней после трансдукции. Транзиторная экспрессия CAR может быть осуществлена с помощью векторной доставки РНК CAR. В одном из аспектов CAR РНК трансдуцируют в клетку, например NK-клетку или Т-клетку, методом электропорации.

Потенциальная проблема, которая может возникнуть у пациентов, получающих лечение временно экспрессирующими CAR Т-клетками (в частности, CAR Т-клетками, несущими scFv мышинной карциномами), является анафилаксия после нескольких сеансов.

Не ограничиваясь теорией, считается, что такой анафилактический ответ может быть вызван развивающимся у пациента гуморальным анти-CAR ответом, т.е., анти-CAR-антителами с анти-IgE изотипом. Считается, что клетки, продуцирующие антитела пациента, переключаются по классу изотипа с изотипа IgG (который не вызывает анафилаксию) к изотипу IgE в случае, если между воздействиями антигена имеется перерыв в течение 10-14 дней.

Если пациент подвергается высокому риску генерации анти-CAR-антительного ответа во время транзитной CAR терапии (такого как ответ, генерируемый трансдукцией РНК), перерывы между инфузиями CART не должны быть длиннее десяти-четырнадцати дней.

CD19 Антитела и CAR

Гуманизация мышинового анти-CD19 антитела

Гуманизация мышинового CD19 антитела может оказаться желательной в клинических условиях, когда специфические для мышей остатки могут индуцировать ответ человеческого анти-мышинового антигена (HAMA) у пациентов, получающих CART19 лечение, например, лечение Т-клетками, трансдуцированными конструкцией CAR19. Изготовление, характеристика и эффективность гуманизированных последовательностей CD19 CAR описаны в международной заявке WO2014/153270, которая полностью включена в настоящее описание в виде ссылки, включая примеры 1-5 (стр. 115-159), например таблицы 3, 4, и 5 (стр. 125-147).

Конструкции CAR, например, конструкции CD19 CAR

Некоторые последовательности из конструкций CD19 CAR, описанных в международной заявке WO2014/153270, были воспроизведены в настоящем изобретении. Понятно, что последовательности в этом разделе также могут быть использованы в контексте других CAR, например, CD10 CAR, CD20 CAR, CD22 CAR, CD34 CAR, CD123 CAR, FLT-3 CAR, ROR1 CAR, CD79b CAR, CD179b CAR или CD79a CAR.

Последовательности гуманизированных scFv-фрагментов (SEQ ID NO: 1-12) приведены ниже в таблице 2. Полные конструкции CAR были сгенерированы с помощью SEQ ID NO: 1-12 с дополнительными последовательностями SEQ ID NO: 13-17,

показанными ниже, для получения полных конструкций CAR с SEQ ID NO: 31-42.

лидерная последовательность (аминокислотная последовательность) (SEQ ID NO: 13)

MALPVTALLLPLALLLHAARP

лидерная последовательность (последовательность нуклеиновой кислоты) (SEQ ID NO: 54)

ATGGCCCTGCCTGTGACAGCCCTGCTGCTGCCTCTGGCTCTGCTGCTGCATGCCG
CTAGACCC

CD8 шарнир (аминокислотная последовательность) (SEQ ID NO: 14)

TTTPAPRPPTPARTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD

шарнир CD8 (последовательность нуклеиновой кислоты) (SEQ ID NO: 55)

ACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACACCGGCGCCACCATCGCGTCGCAG
CCCCTGTCCCTGCGCCAGAGGCGTGCCGGCCAGCGGCGGGGGGCGCAGTGCACAC
GAGGGGGCTGGACTTCGCCTGTGAT

трансмембранный CD8 (аминокислотная последовательность) (SEQ ID NO: 15)

IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC

трансмембранный CD8 (последовательность нуклеиновой кислоты) (SEQ ID NO: 56)

ATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTCTCCTGTCACTGGT
TATCACCTTTACTGC

4-1BB внутриклеточный домен (аминокислотная последовательность) (SEQ ID NO: 16)

KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCEL

4-1BB внутриклеточный домен (последовательность нуклеиновой кислоты) (SEQ ID NO: 60)

AAACGGGGCAGAAAGAACTCCTGTATATATTCAAACAACCATTTATGAGACCA
GTACAAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGA
AGGAGGATGTGAACTG

CD3-дзета домен (аминокислотная последовательность) (SEQ ID NO: 17)

RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ

EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CD3-дзета домен (последовательность нуклеиновой кислоты) (SEQ ID NO: 101)

AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACAAGCAGGGCCAGAA
CCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACA
AGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCTCA
GGAAGGCCTGTACAATGAAGTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAG
ATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGG
GTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCC
CCTCGC

CD3-дзета домен (аминокислотная последовательность; NCBI номер доступа
NM_000734.3) (SEQ ID NO: 43)

RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ
EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CD3-дзета домен (последовательность нуклеиновой кислоты; NCBI номер доступа
NM_000734.3); (SEQ ID NO: 44)

agagtgaagttcagcaggagcgagacgccccgcgtaccagcaggccag

aaccagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgtt

tggacaagagacgtggccgggaccctgagatggggggaaagccgagaagga

agaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcgg

aggcctacagtgagattgggatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggc

acgatggcctttaccagggtctcagtagcagccaccaaggacacctacgacgc

CD28 домен (аминокислотная последовательность, SEQ ID NO: 1317)

RSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS

5 **CD28 домен (нуклеотидная последовательность, SEQ ID NO: 1318)**

AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAACATGACTCCCCGC
CGCCCCGGGCCCCACCCGCAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGC
AGCCTATCGCTCC

ICOS домен дикого типа (аминокислотная последовательность, SEQ ID NO: 1319)

10 TKKKYSSSVHDPNGEYMFMRVNTAKKSRLTDVTL

COS домен дикого типа (нуклеотидная последовательность, SEQ ID NO: 1320)

ACAAAAAGAAGTATTCATCCAGTGTGCACGACCCTAACGGTGAATACATGTTC
ATGAGAGCAGTGAACACAGCCAAAAATCCAGACTCACAGATGTGACCCTA

Y-F мутантный ICOS домен (аминокислотная последовательность, SEQ ID NO: 1321)

15 TKKKYSSSVHDPNGEFMFMRVNTAKKSRLTDVTL

IgG4 шарнир (аминокислотная последовательность) (SEQ ID NO:102)

ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
20 TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGM

IgG4 шарнир (нуклеотидная последовательность) (SEQ ID NO:103)

GAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCCTTGCCCTGCCCCCGAGTTCCTGGGCG
GACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGG
ACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCAGGAGGACCCCGAGGTCCA
25 GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGG
AGGAGCAGTTCAATAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAG
GACTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCAG
CAGCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGGGAGCCCCAGGTG
TACACCCTGCCCCCTAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTG
30 CCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCC
AGCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTC
TTCCTGTACAGCCGGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAGGGCAACGTCTT
TAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGA
GCCTGTCCCTGGGCAAGATG

35 Все эти клоны содержали изменение остатка Q/K в сигнальном домене
костимулирующего домена, полученного из 4-1BB.

Таблица 2. Конструкции гуманизированного CD19 CAR

Название	SEQ ID	Последовательность
40 CAR 1		
CAR1 scFv домен	1	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSG SGTDYTLTISSLPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGSGGGGSGGGGSGVQLQESGP GLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYSSSLKSRVTISKDNSK NQVSLKLSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGLTVTVSS
45 103101 CAR1 растворимый scFv - nt	61	atggccctccctgtcacgcctctgtcttccgctgctcttctgtctccacgcgcctcgcccgaaattgtgatgaccagtcacccgccactcttagcctt tcacccggtgagcgcgcaacctgtcttgcagagcctcccaagacatctcaaaataaccttaattggtatcaacagaagccggacaggtcctcgccttc tgatctaccacacagccgggtccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactacacccctactatcagctcactgcagcc agaggacttcgctgtctattctgtcagaaggaacacctgccctacaccttggacagggcaccagctcgagattaaagggtgaggtggcagcgg aggaggtgggtcggcggtggaggaagccaggtccaactccaagaagcggaccgggtcttgaagccatcagaactcttctactgactgtactg tgagcggagtgtctctcccgaattacgggtgtcttggatcagacagccaccggggaagggtctggaatggattggagtgatttgggctctgagacta cttactactctcatccctcaagtcacgcgtcaccatctcaaggaacaactctaagaatcaggtgtcactgaaactgtcatctgtgaccgcagccgacacccg ccgtgtactattgcgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatggattactgggacaggggtactctggtcaccgtgtccagccaccacatcat caccatcaccat

103101 CAR1 растворимый scFv - aa	73	MALPVTALLPLALLLHAARP eivmtqspatlsIsperatlscrasqdiskylNwyqqkpgqaprllyhtsrhsgiparfsgsgs gtdytltlsslpqdfavfycqqgntlpfytfgqgtkleikggsgsgsgsgsgsqvqlqespgplvkpsetslstctvsgvslpdygvswirppgk glewigviwgsettyysllksrvtiskdnknqvsllkssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtsvshhhhhhh
104875 CAR 1 - полный - nt	85	atggccctccctgtcaccgcccctgctgttccgctggctcttctgtctccacgcgcgtcggcccgaaattgtgatgaccagtcaccgccactcttagcct tcacccggtgagcgcgcgaacctgtcttgcagagcctcccaagacatctcaaaataccttaattggtatcaacagaagcccgacagggctcctcgctt tgatctaccacacagccgctccattctggaatccctgccaggttcacggttagcgatctggaccgactacacctactacgctactcagctcagcc agaggacttcgctgctatttctgtcagcaagggaacacctgcctctacaccttggacaggccaccaagctcagattaaagggtggaggtgagcagcg aggaggtgggtccggcggtggaggaagccaggtccaactccaagaaagcgaccggctctgtgaagccatcagaactctttcactgactgtactg tgacggaggtgtctctcccgaattacgggggtgctgtgatcagacagccaccggggaagggtctggaatggaattgagtgattggggctctgagacta cttactactcttcatcctcaagtcacgcgtcaccatctcaaggaacactctaagaatcaggtgtcactgaaactgtcactgtgaccgcagccgacacc ccgtgtactattgcgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatgattactggcgacagggtactctgtgacaccgtgtccagcaccactacc gcaccgaggccaccaccggctcctaccatcgctccagcctctgtccctgctgcgtccggagcatgtagaccgcagctggtggggccgtgtgcata ccgggggtctgtgacttcgctgcgatactacatttggccctctggctggctactgtgcttcttctgactcgtgtcactcttactgtgaagcg ggtcgggaagagctgctgtacatctttaagcaacctctatgaggcctgtgcagactactcaagaggagagcggctgttcatgccgggtccacagagg gagggaagcggcgctgcgaactgcgcgtgaattcagccgcagcgcagatgctccagcctaacaagcaggcgagaacagcactctacaacgaactca cttggtcggagagaggtacgactgctggacaagcggagagcggagcggagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc ggcctgtacaacgagctccaaaagataagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagagcgaagggccacgacgg actgtaccagggactcagcaccgccaccaagacacctatgacgctcttcatcatgcaggccctgccgctcgg
104875 CAR 1 - полный - aa	31	MALPVTALLPLALLLHAARP eivmtqspatlsIsperatlscrasqdiskylNwyqqkpgqaprllyhtsrhsgiparfsgsgs tdytltlsslpqdfavfycqqgntlpfytfgqgtkleikggsgsgsgsgsgsqvqlqespgplvkpsetslstctvsgvslpdygvs wlrpppgkglewigviwgsettyysllksrvtiskdnknqvsllkssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtssttp aprpptpaptiasqplslrpearcpaagavhtrglfdacdiyiwaplagtcgvlslsvitlyckrkklyifkqpfmrpvtqtqeedgcsrpf eggcclrvkfsrsadapaykqggnqlynelnlgreeydvldkrrrdpemggkprknnpqeglynelqdkmaeayseigmkerrrgkghd glyqglstatkdydalhmqlppr
CAR 2		
CAR2 scFv домен	2	eivmtqspatlsIsperatlscrasqdiskylNwyqqkpgqaprllyhtsrhsgiparfsgsgs gtdytltlsslpqdfavfycqqgntlpfytfgqgtkleikggsgsgsgsgsgsqvqlqespgplvkpsetslstctvsgvslpdygvs wirpppgkglewigviwgsettyysllksrvtiskdnknqvsllkssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtsvss
103102 CAR2 - растворимый scFv - nt	62	atggccctccctgtcaccgcccctgctgttccgctggctcttctgtctccacgcgcgtcggcccgaaattgtgatgaccagtcaccgccactcttagcct tcacccggtgagcgcgcgaacctgtcttgcagagcctcccaagacatctcaaaataccttaattggtatcaacagaagcccgacagggctcctcgctt tgatctaccacacagccgctccattctggaatccctgccaggttcacggttagcgatctggaccgactacacctactacgctactcagcgc agaggacttcgctgctatttctgtcagcaagggaacacctgcctctacaccttggacaggccaccaagctcagattaaagggtggaggtgagcagcg aggaggtgggtccggcggtggaggaagccaggtccaactccaagaaagcgaccgggtctgtgaagccatcagaactctttcactgactgtactg tgacggaggtgtctctcccgaattacgggggtgctgtgatcagacagccaccggggaagggtctggaatggaattgagtgattggggctctgagacta cttactaccactacacctcaagtcacgcgtcaccatctcaagggaacactctaagaatcaggtgtcactgaaactgtcactgtgaccgcagccgacac ggcgtgtactattgcgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatgattactgggacaggggtactctgtgacaccgtgtccagcaccacatca tcaccatcaccat
103102 CAR2 - растворимый scFv - aa	74	MALPVTALLPLALLLHAARP eivmtqspatlsIsperatlscrasqdiskylNwyqqkpgqaprllyhtsrhsgiparfsgsgs gtdytltlsslpqdfavfycqqgntlpfytfgqgtkleikggsgsgsgsgsgsqvqlqespgplvkpsetslstctvsgvslpdygvs wirpppgkglewigviwgsettyysllksrvtiskdnknqvsllkssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtsvshhhhhhh
104876 CAR 2 - полный - nt	86	atggccctccctgtcaccgcccctgctgttccgctggctcttctgtctccacgcgcgtcggcccgaaattgtgatgaccagtcaccgccactcttagcct tcacccggtgagcgcgcgaacctgtcttgcagagcctcccaagacatctcaaaataccttaattggtatcaacagaagcccgacagggctcctcgctt tgatctaccacacagccgctccattctggaatccctgccaggttcacggttagcgatctggaccgactacacctactacgctactcagcgc aggagacttcgctgctatttctgtcagcaagggaacacctgcctctacaccttggacaggccaccaagctcagattaaagggtggaggtgagcagcg aggaggtgggtccggcggtggaggaagccaggtccaactccaagaaagcgaccgggtctgtgaagccatcagaactctttcactgactgtactg tgacggaggtgtctctcccgaattacgggggtgctgtgatcagacagccaccggggaagggtctggaatggaattgagtgattggggctctgagacta cttactaccactacacctcaagtcacgcgtcaccatctcaagggaacactctaagaatcaggtgtcactgaaactgtcactgtgaccgcagccgacac ggcgtgtactattgcgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatgattactgggacaggggtactctgtgacaccgtgtccagcaccacatca tcaccatcaccat
104876 CAR 2 - полный - aa	32	MALPVTALLPLALLLHAARP eivmtqspatlsIsperatlscrasqdiskylNwyqqkpgqaprllyhtsrhsgiparfsgsgs tdytltlsslpqdfavfycqqgntlpfytfgqgtkleikggsgsgsgsgsgsqvqlqespgplvkpsetslstctvsgvslpdygvs wirpppgkglewigviwgsettyysllksrvtiskdnknqvsllkssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtssttp aprpptpaptiasqplslrpearcpaagavhtrglfdacdiyiwaplagtcgvlslsvitlyckrkklyifkqpfmrpvtqtqeedgcsrpf eggcclrvkfsrsadapaykqggnqlynelnlgreeydvldkrrrdpemggkprknnpqeglynelqdkmaeayseigmkerrrgkghd glyqglstatkdydalhmqlppr
CAR 3		
CAR3 scFv домен	3	qvqlqespgplvkpsetslstctvsgvslpdygvs wirpppgkglewigviwgsettyysllksrvtiskdnknqvsllkssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtsvss arfgsgsgsgtdytltlsslpqdfavfycqqgntlpfytfgqgtkleik
103104 CAR 3 - растворимый scFv - nt	63	atggctctgcccgtgaccgcactctcctgccactggctctgctgttcacgcgcgtcggccacaagtccagcttcaagaatcagggcctggctggtg agccatctgagactctgtccctcacttgcacgttgagcggagtgtccctccagactacggagtgtgactgattgacagacgtccggaaaggaggtg agtggatcgagtgatttgggttagcgaaccacttacttactcttccctgaagtcacgggtcaccatttcaaggaataactcaaaagaatcaagtgc ctcaagctctcatcagtcaccgcgtgacacccgcgtgtattactgtccaagacttactactgacgtccgactgacgtcactggcgccagc gaactctgtgactgtgtcatctggtggaggagtagcggaggagggcggagcgtgagggtgctcggaaactgtgatgaccagagccctgca ccctgtcccttttccgggaacgggctacccttctgtcgggcactacaagatatacaaaatacctcaattggtatcaacaagaagccggagagcc cctgttcttacttactaccacactctcctgcgtgacaggggtgactccgcagcgtttagcgaagcgggacgcagaagagcgaagggccacgacg gactgtaccagggactcagcaccgccaccaagacacctatgacgctcttcatgacggccctgccgctcgg
103104 CAR 3 - растворимый scFv - aa	75	MALPVTALLPLALLLHAARP qvqlqespgplvkpsetslstctvsgvslpdygvs wirpppgkglewigviwgsettyysllksrvtiskdnknqvsllkssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtsvss arfgsgsgsgtdytltlsslpqdfavfycqqgntlpfytfgqgtkleikhhhhhhh

104877 CAR 3 - полный - nt	87	atggctctgccctgaccgcactctctgccaactgacctgctgctgcttcacgccgctcgccacaagctccagcttcaagaatcaggccctggtctggtgtagccatctgagactctgctccctcacttgaccgtgagcggagtgctccctccagactacggagtgagctggattagacagcctcccggaaaggagctgagtgatggatcgaggatgattggggtagcgaaaccacttactattcatcttccctgaagtcacgggtaccatttcaaaagataactcaagaatcaagtgagctcaagctctcatcagtcaccgccgtgacaccgccgtgtattactgtgccaagcattactactatgaggggctctacgccatgactactggggccagggaactctgtgctactgtgctatctgttgaggagagtgagcggagcggtggaggtgctccgaaactgtgatgaccagagccctgcaacccctgtcccttttcccggggaacgggctaccctttctgtcgggcatcacaagatatctcaaaatacctcaattggtatcaacagaagccgggacagggccctaggcttctatctaccacacctctgcctgcatagcgggattcccgcacgcttttagcgggcttggaaagccggaccgactacactctgaccatctcatctctccagcccaggagctccgctgctactcttgcgcacggcagcgtccgtacaccttccgagccaggcaccagcttgagatcaaaaccactatcccgctccaaggccaccacccttgcggccgaccatcgctctcagccgtttccctgcgtccggagcgatgtagaccggcagctgtgtggggccgtgataccggggcttgactgcctgcgatatctacatttggggccctctggtgctgacttgcggggctcctgctgcttctcactgtgatcactcttactgttaagcggctggaagaagctgctgtacatctttaagcaaccctcatgaggcctgtgcagactactcaagaaggagagcggtgttcatcgctgttccagagaggagagcgagcgtgcgaactgcgtgaaatcagccgcagcgagctgcctcagccctcaagacccagactcttacaacgaactcaatctgtgtcggagagaggtagtgacgtgctgcagacaaggcgagagagcgggaccagaatggggcggaagccgcgcagaaagaatccccagaggggcctgtatacacagcgctcaaaaggataagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaaggaggacgcagaagaggcaaaaggccacgacgagctgtaccaggcagccaccgcccacaaggacacctatgacgtctcttccatgcaggccctgcgcctcgg
104877 CAR 3 - полный - aa	33	MALPVTALLPLALLLHAARPqvqlqespglvkpseltstctvsgvslpdygvswirpppgkglewivgwgsettyysssksrvtiskdnksnqvslkssvtaadtavyycahhyyyggsyamdywgqgtltvssggggsgggsgggsgggseivmtqspatlsispgeratlsqrasqdiskylwnyqqkpgqaprllyihsrlhsgiparfsgsgsgtdytlstsslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleiktpprptpaptiasqplsrlpeacrpaaagvahrtdlfadciyiwaplagtcgvllslvitlyckrgnklllyfkqpfmrvpvtqteedgscsrfpeeeeggcclrvkfsrsadapaykqgnqlynelnlgrreedyldlkrgrdrpemeeggkprkrnpqeglynelqkdkmaeyseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtaldhmqalppr
CAR 4		
CAR4 scFv домен	4	qvqlqespglvkpseltstctvsgvslpdygvswirpppgkglewivgwgsettyyqsslsksrvtiskdnksnqvslkssvtaadtavyycahhyyyggsyamdywgqgtltvssggggsgggsgggsgggseivmtqspatlsispgeratlsqrasqdiskylwnyqqkpgqaprllyihsrlhsgiparfsgsgsgtdytlstsslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleik
103106 CAR4 - растворимый scFv - nt	64	atggctctgccctgaccgcactctctgccaactgacctgctgctgcttcacgccgctcgccacaagctccagcttcaagaatcaggccctggtctggtgtagccatctgagactctgctccctcacttgaccgtgagcggagtgctccctccagactacggagtgagctggattagacagcctcccggaaaggagctgagtgatggatcgaggatgattggggtagcgaaaccacttactatcaatcttccctgaagtcacgggtaccatttcaaaagataactcaagaatcaagtgagctcaagctctcatcagtcaccgccgtgacaccgccgtgtattactgtgccaagcattactactatgaggggctctacgccatgactactggggccagggaactctgtgctactgtgctatctgttgaggagaggtagcggagcggtggagcggtggaggtgctccgaaactgtgatgaccagagccctgcaacccctgtcccttttcccggggaacgggctaccctttctgtcgggcatcacaagatacttcaaaatacctcaattggtatcaacagaagccgggacagggccctaggcttctatctaccacacctctgcctgcatagcgggattcccgcacgcttttagcgggcttggaaagcgggaccgactacactctgaccatctcatctctccagcccaggagcttccgctgctacttctgccacagggttaacacctgcgtacaccttccggcaggggcaccagaagcttgagatcaaacatcacccatcatcacatcac
103106 CAR4 - растворимый scFv - aa	76	MALPVTALLPLALLLHAARPqvqlqespglvkpseltstctvsgvslpdygvswirpppgkglewivgwgsettyyqsslsksrvtiskdnksnqvslkssvtaadtavyycahhyyyggsyamdywgqgtltvssggggsgggsgggsgggseivmtqspatlsispgeratlsqrasqdiskylwnyqqkpgqaprllyihsrlhsgiparfsgsgsgtdytlstsslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleikhhhhhhhh
104878 CAR 4 - полный - nt	88	atggctctgccctgaccgcactctctgccaactgacctgctgctgcttcacgccgctcgccacaagctccagcttcaagaatcaggccctggtctggtgtagccatctgagactctgctccctcacttgaccgtgagcggagtgctccctccagactacggagtgagctggattagacagcctcccggaaaggagctgagtgatggatcgaggatgattggggtagcgaaaccacttactatcaatcttccctgaagtcacgggtaccatttcaaaagataactcaagaatcaagtgagctcaagctctcatcagtcaccgccgtgacaccgccgtgtattactgtgccaagcattactactatgaggggctctacgccatgactactggggccagggaactctgtgctactgtgctatctgttgaggagaggtagcggagagggcgggagcggtggaggtgctccgaaactgtgatgaccagagccctgcaacccctgtcccttttcccggggaacgggctaccctttctgtcgggcatcacaagatacttcaaaatacctcaattggtatcaacagaagccgggacagggccctaggcttctatctaccacacctctgcctgcatagcgggattcccgcacgcttttagcgggcttggaaagcgggaccgactacactctgaccatctcatctctccagcccaggagcttccgctgctacttctgccacagggttaacacctgcgtacaccttccggcaggggcaccagaagcttgagatcaaacatcacccatcatcacatcac
104878 CAR 4 - полный - aa	34	MALPVTALLPLALLLHAARPqvqlqespglvkpseltstctvsgvslpdygvswirpppgkglewivgwgsettyyqsslsksrvtiskdnksnqvslkssvtaadtavyycahhyyyggsyamdywgqgtltvssggggsgggsgggsgggseivmtqspatlsispgeratlsqrasqdiskylwnyqqkpgqaprllyihsrlhsgiparfsgsgsgtdytlstsslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleiktpprptpaptiasqplsrlpeacrpaaagvahrtdlfadciyiwaplagtcgvllslvitlyckrgnklllyfkqpfmrvpvtqteedgscsrfpeeeeggcclrvkfsrsadapaykqgnqlynelnlgrreedyldlkrgrdrpemeeggkprkrnpqeglynelqkdkmaeyseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtaldhmqalppr
CAR 5		
CAR5 scFv домен	5	eivmtqspatlsispgeratlsqrasqdiskylwnyqqkpgqaprllyihsrlhsgiparfsgsgsgtdytlstsslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleikggggsgggsgggsgggsgggsgvqlqespglvkpseltstctvsgvslpdygvswirpppgkglewivgwgsettyysssksrvtiskdnksnqvslkssvtaadtavyycahhyyyggsyamdywgqgtltvss
99789 CAR5 - растворимый scFv - nt	65	atggccctccagtgaccgctctgctgctgctcctgcacttcttccatgccgctcgccctgagatgctatgaccacaagccccgctaccctgtccctgtcaccggcgagagggcaacccttcatcgaggccagcaggacatttctaagtacctcaactggtatcagcagaagccaggcgaccgctcctcgctgctgactcatcaccagccctccacagcggtatcccccgcagatatttccgggagcttgcgttgcgaaccctcactctcttctcagcggcgaggatttccgctctatttctccagcaggggaatactctgctgctacacttccggtcaaggtaccaagctggaaatcaaggaggcgaggagtagagcgggtgcggaagcggagaggtgctcgggagagaggttcccaagctgcagcttcaagaatcaggaccggactgtgaagccatcagaaacccctcctcctgactgactcgttgcctgtgagcctccccgactacggagctcttctgattccagcaccctccgggaagggcttgaatgattgggtgattgggactcagagacttactactactgctgacagactcaactaagtcacgggtcacctacatcagaagaataagcagaagaggtgtcacttaagctgtgactgtgaccgccctgtgacaccggcgtgtactattgtccaacaactactattacgagggtcttatgtctatgactactgtgggacaggggaccctggtgactgtctatgacatcacatcacaccatcatcac
99789 CAR5 - растворимый scFv - aa	77	MALPVTALLPLALLLHAARP eivmtqspatlsispgeratlsqrasqdiskylwnyqqkpgqaprllyihsrlhsgiparfsgsgtdytlstsslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleikggggsgggsgggsgggsgggsgvqlqespglvkpseltstctvsgvslpdygvswirpppgkglewivgwgsettyysssksrvtiskdnksnqvslkssvtaadtavyycahhyyyggsyamdywgqgtltvsshhhhhhhh
104879 CAR 5 - полный - nt	89	atggccctccctgtcaccgctcctgctgttccgctggctcttctgctccacgcctcgcccgcaaatgtgatgaccagtcaccctccactcttagcttccaccgggtgagcgcccaacctgtcttgcagagcctcccaagacatctcaaaataccttaattggtatcaacagaagccggagacgctcctccttctgtagctaccacacagccggctccattctggaatccctgccaggttcacgggtgagcttggaccgactacacctcatctacgtcactgacagagactcgtgctgtattctgtcagaagggaacaccttgcagaccttggagaccagctgagatataaagtgaggtgtgagcagc

[illegible]

[illegible]

			tctacaacgaactcaattcttgctggagagagagtagtacgacgtgctggacaagcggagagagcgggaccagccagaaatggggcgggaagccgcgcaga aagaatccccaagaggggcctgtacaacgagctccaaaagataagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaaggggggaagcgagaaaggcg aaaggccacgacgggactgtaccagggactcagcaccgccaccaaggaacacattgacgctcttcacatgcaggccctgccgcctcgg
5	105974 CAR 9 - полный - aa	39	MALPVTALLPLALLLHAARPeivmtqspatlsIsperatlscrasqdiskylNwyqqkpgqaprlIyhtsrhsgiparfsgsgsg tdytltlsslpqdfavfycqgqntlpytfqggtkLeikggggsgggsgggsgggsgvqlqesgpglvkpsetlsItctvsgvs lpdygvswirppgkglewIvgwsettyynsslskrvtiskdnknqvsIkssvtaadtavyycakhyyyggsyamydwgqgtlvtssttp aprpptpaptiasqplsrlpeacrpaagavhtrglfdacdiyiwaplagtcgvllslvitlyckrgrklllyfKqpfmrpvqtteedgcscrfee eggcelrvkfsradapaykqggnqlynelnlgrreeydvldkrgrdpemggkprkrnpqeglynelqkdkmaeayseigmkerrrgkghd glyqglstatkdtydalhmqalppr
	CAR10		
	CAR10 scFv домпен	10	qvqlqesgpglvkpsetlsItctvsgvsIpdygvswirppgkglewIvgwsettyynsslskrvtiskdnknqvsIkssvtaadtavyycak hyyyggsyamydwgqgtlvtsvssggsgsgggsgggsgggseivmtqspatlsIsperatlscrasqdiskylNwyqqkpgqaprlIyht srhsgiparfsgsgsgtdytltlsslpqdfavfycqgqntlpytfqggtkLeik
10	100796 CAR10 - раство- римый scFv - nt	70	atggcactgcctgtcactgccctcctgctgcctctggccctcctctgcatgccgccaggccccaagtccagctgcgaagagtcaggaccggactggtg aagccgtctgagactctctcactgactgtaccgtcagcggcggtgctcctcccagctacggagtgctatggatccgccaaacctcccggaaaggccttg aatggattggtgtcactctggggttctgaaccacctactacaacttctccctgaagtcagggtgacatcagaaggaatccaagaacacggcctcagc cttaagctgtcactgtgaccgctgctgacaccgccgtgtattactgcgccaaagcactactattacggagaagctacgctatgactattggggacaggg cactctcgtgactgtgagcagcggcggtggagggctctggaggtggaggaatccgggtggtgtgggtcagcggcgaaggaggagcgagattgtgatgac tcagtaccagccacccttcttctcaccggcgagagagcaacctgagctgtagagccagccaggacatttcaagtacctcaactgtgtatcagcaa aaaccggcgagccggcctgcctctgactaccatacctcagcctcactctggatctggtatcccgctgcgtgttaccggatcgtgtaccgactaca ctctgaccatttccagcctgcagccagaagatttcgagctgtatttctccagcagggcaataaccttcttacccttcggtcagggaaccaagctcgaa atcaagcaccatcaccatcatcaccacat
15	100796 CAR10 - растворимый scFv - aa	82	MALPVTALLPLALLLHAARPqvqlqesgpglvkpsetlsItctvsgvsIpdygvswirppgkglewIvgwsettyynsslsk srvtiskdnknqvsIkssvtaadtavyycakhyyyggsyamydwgqgtlvtsvssggsgsgggsgggsgggseivmtqspatlsIsper atlsrasqdiskylNwyqqkpgqaprlIyhtsrhsgiparfsgsgsgtdytltlsslpqdfavfycqgqntlpytfqggtkLeikhhhhhhhh
20	105975 CAR 10 полный - nt	94	atggccctccctgtcaccgacctgtgcttccgctgctcttctgctccacgccctgcggccccaagtgtgatgaccagctgacccggcactcttagcctt tcaccgggtgagcgcgaacctgtcttgcagagcctcccaagacatctcaaaataccttaattgtgatcaacagaagcccgacagcgtcctcgccttc tgatctaccacaccagccggctccattctggaatccctgccaggttcagcggttagcgagatctgggaccgactacacctcactatcagctcactgcagcc agaggacttcgctgtctatttctgtcagcaagggaacacctgcctacacttggacagggcacaagctgagattaaagctggaggtggcagcgg aggaggtgggtccggcgtggaggaagcggaggcggtgggagccaggtccaactccaagaaagcggaccgggtctgtgaagccatcagaaactc tttactgactgtactgtgagcggagtgctctccccgattacgggtgcttggatcacagaccaccggggaagggtctggaatgattgagtgatt tggggctctgagactactactacaactcatccctcaagtacgcgtcaccatctcaaggaacaacttaagaatcagggtgtcactgaaactgtcatctgtg accgcggcgacaccggcctgtactattgcctaaagcattactatttggcgggagctaccgaatgattacgtgggacagggatctctgtcaccgtgt ccagcaccactaccccagaccaggccaccaccggcctcctaccatcgccctccagccctctgctcctgcgtccggaggcatgtagaccgccagc tggtggggccgtgcataccgggggtcttgacttcgctgcgatactcatattggggccctctgctggtgactgtcggggctcctgctcttctactcgtgatc actctttactgaagcgcgctcggaagaagcgtcgtgtacatctttaagcaaccccttcagaggcctgtgctgcagactacccaagagagagcagcgtgttact ccggttccagaggagggaggaaggcggtgcggaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcgagatgctccagcctacaagcaggggcagaaaccgc tctacaacgaactcaattctgttcggagagagagtagtacgactgctggaacaagcggagaggacgggaccagaaatggcggggaagccgcgcaga aagaatccccaagaggcctgtacacgagctccaaaagataagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaaggggggaagcgcagaagggc aaaggccacgacgactgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacattgacgctcttcacatgcagcccgctcggcctcgg
25			
30	105975 CAR 10 полный - aa	40	MALPVTALLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATL SCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTTLSSLPQDFAVY FCQGGNTLPYTFGQGTGLEIKLKGLEGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCT VSGVSLPDIYGVSWIRPPPKGLEWIGVWSETTYYNSSLSKRVTSKDNKNQVSLKLSSTVAA DTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTlTVTSSTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAG GAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFPEEEEGGCELVRKFSRADAPAYKQGNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPHEMGGKP RRKNPQEGLYNELQDKDMAEAYSEIGMKGERRRKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP PR
	CAR11		
	CAR11 scFv домен	11	eivmtqspatlsIsperatlscrasqdiskylNwyqqkpgqaprlIyhtsrhsgiparfsgsgsgtdytltlsslpqdfavfycqgqntlpytfqg tkleikggggsgggsgggsgvqlqesgpglvkpsetlsItctvsgvsIpdygvswirppgkglewIvgwsettyynsslskrvtiskdnkn qvsIkssvtaadtavyycakhyyyggsyamydwgqgtlvtsvss
35	103101 CAR11 - растворимый scFv - nt	71	Atggccctccctgtcaccgacctgtcttccgctggtcctctctgctccacgccctgcgccccaagtgtgatgaccagctgacccgccactcttagcct ttaccgggtgagcgcgaacctgtcttcagagcctcccaagacatctcaaaatcacttaattggtatcaacagaagcccgacagcgtcctcgcctt ctgatctaccacaccagccggctccattctggaatccctccaggttcagcggttagcggaatctgggaccgactacacctcactatcagctcactgcagc cagaggacttcgctgtctatttctgtcagaagggaacacctgcctacactttggaacggcgccaagctcgagattaaaggtggagggtgcagcgc gaggaggtgcttcggcggtgtgaggaagcgtccaaactccaagaaagcggagcgggtgtgtgaagctaccagaactcttctcactgtactgtact gtgagcggagtgctctccccgattacgggtgtcttgatcacagaccaccggggaagggtctggaatgattgagtgattggggctctgagact acttactacaattatccctcaagtcacgctcaccatctcaaaagacaactctaagaatcaggtgtcactgaaactgtcatctgtgaccgcagccgacac cgccgtgtactattgcgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatgattactgggacaggggtactctgtgaccggtgtccagccaccaccatc atcaccatcacat
40	103101 CAR11 - раство- римый scFv - aa	83	MALPVTALLPLALLLHAARP eivmtqspatlsIsperatlscrasqdiskylNwyqqkpgqaprlIyhtsrhsgiparfsgsgsg gtdytltlsslpqdfavfycqgqntlpytfqggtkLeikggggsgggsgggsgvqlqesgpglvkpsetlsItctvsgvsIpdygvswirppgk glewIvgwsettyynsslskrvtiskdnknqvsIkssvtaadtavyycakhyyyggsyamydwgqgtlvtsvsshhhhhhhh
45	105976 CAR 11 полный - nt	95	atggctctgcccgtagccgcactcctcctgccactgctcgtgcttcacgcgcctgcgccacaagtccagttacaagaatcagggcctgctcgtgta agcactctgagactgtcctcactgtcagcggaggtgctcctccagactcaggagtgcgtgattagacagcctccggaaaggactgcg agtgatcgagtgattggggtagcgaaccactactataactcttccctgaagtcacagcacttcaaaagataactcaaaagatacaagtgcag ctcaagctctcatcagtcaccgcgctgacacgccgctgtattactgtgccaaagcattactactatggagggtcctacgccaatgactactggggccagg gaaactcgtgctactgtgtcatctgtgtggaggagtagcggaggagggcgggagcgggtggaggtggctccggaggtggcggaagcgaatctgtgatg ccaagagcctgcacaacctgtccttctccgggaagcggctacccttctgtggagcatcaaatgtactcaaaatgactcaaatgtgatatcaacaga agccgggacagcccccctagcttcttactaccacacctctcgcctgcatagcgggattcccgcagcgtttagcgggtctggaagcgggaccgactaca ctctgacacatctcatctccagccaggacttcgcgctacttctgccagcagggttaacacctgcctgacacttctggccagggcaccagactgga gatcaaaacactactcctccgctccaaggccaccaccctgcgccgaccatcgctctcagccgttctcctgcctggaggagcatgttaccacgcag ctgggtggggcctgcataccgggggttctgacttcgctcgatattctacatttggggccctctgctgctgacttgcggggctcctgcttctactcgtga tcactcttactgtgaagcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaacccctcatgaggcctgtgcagactactcaagagagagcggctgtta tcggcgttccacagaggaggaggaaggcggtgcggaactgcgcgtgaaattcagccgcagcagatgctccagctacaagcagggggcgaacca gctctacaacgaactcaacttctgtcggagagaggtagcagctgctgacaagcgggagagcagcgtccagcaagaatggcgcggaagccgcgcg

			gaaagaatccccagagggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagcctatagcagagtggtatgaaaggggaacgcagaagag gcaaaggccacgacggactgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgcagggccctgccgcctcgg
5	105976 CAR 11 полный - aa	41	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVS LPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSVTAADTAVY YCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTILTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSP GERATLSRASQDISKYLWYQQKPGQAPRLLIYHSTRLSHSGIPARFSGSGSDTYTLTISSLQPE DFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTGKLEIKTTTPAPRPPTPTPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL DFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGDCSCRFPEEEE GGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPENGGKPRRKNPQEG LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
	CAR12		
10	CAR12 scFv домен	12	qvqlqesgpglvkpsltsltctvsgvslpdygvswirppgkglewivwgsettyynsslskrvtiskdsknqvslklssvtaadtavyyca hyyyggsyamdywgqgtltvssgggsgggsgggsgggseivmtqspatlspsgeratlsrasqdiskylwyyqqkpgqaprllyihstrlshg iparfsgsgsgtdytltiisslqpedfavyfcqqgntlpfytfgggtkleik
15	103104 CAR12 - растворимый scFv - nt	72	atggctctgccctgacccgactctcctgccactggtctgtctgttcacgccgctcggccacaagtcacgcttcaagaatcagggcctggtctggtg agccatctgagactctgtccctcacttgaccgtgagcggagtgctccctccagactacggagtgaagctggattagacagcctccggaaagggactgg agtgatcggagtgatttgggtagcgaaaccacttactataactctccctgaagtcacgggtcaccatttcaaggaataactcaagaatcaagtgagc ctcaagctctcatcagtcaccgccgctgacaccgccgtgtattactgtgccaagcattactactatggagggtctacgcatgactactggggccagg gaactctgctcactgtgtcatctgtgtgagaggtagcggaggaggcgggagcgggtgaggtggctccgaatctgtgatgaccagagccctgcaa ccctgtcccttttcccggggagccggtacccttctgtcgggcatcacagaatatactcaaatcctcaattggtatcacagaagaccgggacagcc cctaggtctttatctaccacacctctcgcctgcatagcgggattccccgcacgctttagcgggtctggaagcgggaccgactacactctgacctatcc tctccagcccaggagcttcgccgtctacttctgccagcagggttaacacctgccgtacaccttggccaggggcaccagactgagatcaaacatcacca ccatcatcacatcac
	103104 CAR12 - растворимый scFv - aa	84	<u>MALPVTALLLPLALLLHAARP</u> qvqlqesgpglvkpsltsltctvsgvslpdygvswirppgkglewivwgsettyynsslsk srvtiskdsknqvslklssvtaadtavyycahyyyggsyamdywgqgtltvssgggsgggsgggsgggseivmtqspatlspsgeratlsra sqdiskylwyyqqkpgqaprllyihstrlshgiparfsgsgsgtdytltiisslqpedfavyfcqqgntlpfytfgggtkleik hhhhhhhh
20	105977 CAR 12 - полный - nt	96	atggccctccctgtcaccgcccctgtctctccgtggtcttctgtccacgccgctcggcccgaattgtgatgaccagtcaccgccactcttagcctt tcacccgggtgagcgcgcaaccctgtcttcgagagcctcccaagacatctcaaaataccttaattgtatcaacagaagcccggagacgctcctcgcctt tgatctaccacaccagccggctccattctggaatccctgccaggttcagcggtagtcggaatctggaccgactacacccctactatcagctcactgcagcc agaggactctgctgtctatttctgtcagaaggggaacaccctgccctacaccttggacaggggcaccaagctcgagattaaagggtggaggtggcagcgg aggaggtgggtccggcgggtggaggaagccaggtccaactccaagaaagcggaccgggtctgtgaagccatcagaactcttttactgactgtactg tgagcggagtgctctccccgattacgggggtgtcttgatcacagaccaccggggaagggtctggaatggattggagtgatttggggctctgagacta cttactacaactatccctcaagtcacgctgacactctcaaaagacaactctaagaatcaggtgtcactgaaactgtcatctgtgaccgcagccgacac ggcgtgtactattgcgttaagcattactattatggcgggagctacgcaatggattactggggacaggggtactctgtgacacctgtccagcaccactacc agcaccgagggcaccaccccggtctcctaccatcgcctccagcctctgtccctgcgtccggagcatgtagaccgcgagctggtggggcggctgcat accgggggtcttgacttcgctgcgatatctacatttggccctctgtgctgtgacttgcgggtctgctgtcttctactgtgactcactcttactgttaagc cggctcgaagaagctgctgtacatctttaagcaaccttataagcagcctgtgcagactactcaagaggagcggcgtgttactgttccagagga ggaggaaaggcggctcgaactcgcgctgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctacaagcaggggcagaaaccagctctacaacgaactca atcttgctcggagagaggagtacgactgtcgtgacaagcggagagagcgggaccagaataggcgcggaagccgcgcagaaagaatccccaaaga gggcctgtacaaagcagctccaaaaggataagatggcagaagcctatagcagattggtatgaagagggaacgcagaagaggcgaagggccacgacg gactgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacatagacgctcttcacatgcaggccctgcgcctcgg
25	105977 CAR 12 - полный - aa	42	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATL SCRASQDISKYLWYQQKPGQAPRLLIYHSTRLSHSGIPARFSGSGSDTYTLTISSLQPEDFAVY FCQQGNTLPYTFGQGTGKLEIKGGGSGGGGSGGGGSGVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVS LPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSVTAADTAVY YCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTILTVSSTTPAPRPPTPTPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGDCSCRF EEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPENGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
30			

Таблица 3. Конструкции мышиных CD19 CAR

	CTL019		
35	CTL019 - раство римый scFv-Histag - nt	97	Atggccctgcccgacccgctgtctgtgccccttgcctgtcttctcatgcagcaagccggacatccagatgaccaaaaccacctcaccctctctgcctc tcttgagagcagggtgacatttctgtcgcgcacccaggaacatcgaagatctgaactgtatcagcaggaagcgcgaacgtggaactcctgagctcctgat ctaccatacctctcgcctgcatagcggcgtgccctcagcttcttctggaagcggatcaggaaccgattattctctactatttcaaatcttgagcaggaagatatt gccacctatttctgccagcagggttaataccttgcctacaccttcggaggagggaaccaagctcgaatacaccgggtggaggaggcagcgcgctggaggg tctggtggaggtgttctgaggtggaagctgcaagaatcaggccctggaactgtgccccttcacagctccctgagctgacttgcacgttcccgaggtctcc tgcccgactacggagtgatggtatgacacaaactccagcaaggaagactggaatggctcgggtgtcatctgggtgagcgaactacttactacaactcagccc tcaaaagcaggctgactattatcaagacaacagcaagtcctcaagcttcttcaagatgaactcactccagactgacacaccgaatctactattgtgctaaag cactactactacggagatcctacgtatggaactgtgggacaaggtacttccgtactgtctctcacacatcatcaccatcaccatcac
40	CTL019 - раство римый scFv-Histag - aa	98	<u>MALPVTALLPLALLLHAARP</u> diqmtqtsslsaslgdrvtiscrasqdiskylwyyqqkpdgtvkliihystrlshgvpvrsfsgsgsgtd ysltisnleqediattyfcqqgntlpfytfgggtkleitggggsgggsgggseivklqesgpglvapssqslsvtctvsgvslpdygvswirpprglewlg viwgsettyynsalksrliikdsksqvflkmnslqtddtaiyycahyyyggsyamydwgqgtstvtss hhhhhhhh
45	CTL019 полный - nt	99	atggccttaccagtgaccgcttgcctcgtccgctggcctgtgtctccacgccgccaggccggacatccagatgacacagactacatctcctctgtcctc ctctgggagacagatcaccatcagttgcaggcgcaagtcaggaattagtaaatatttaattggtatcagcagaacacagatggaactgttaaatctctgact taccatacatcaagattacactcagagtcctcaatcagggttcagtggaagcagattattctctcaccattagcaactcggagcagaagaagatatt tgccacttcttctgcaacagggttaatacgttccgtacagcttccgaggggggaaccaagctggaatcagacagcggcggctggcggcgtgtgggt cgggtggcggcggatctgaggtgaaactcaggagtcaggacctggcctggtggcgccctcagagacgcttccctcactgactgtctcagggttctc attaccgactatggtgtaagctggaatccagcctccagaaagggttggaatggctgggagtaaatgggtagtgaaccacatactataattcagct ctcaaatccagactgaccatcatcaagacaactccaagagcgaagtcttcttaaaatgaacagctgcaaacctgatgacacagcacttactcactgtgccc acattattactacgggtgtagctatgctatggactactggggccaaggaaactcagtcaccgtctcctcaaccacgacgccagcggcggcaccaccaac ggcggccaccatcgcgtcgagcccttgcctcgcggcagaggcgtgccggcagcggcggggggcgagtgacacagagggggctggaacttgcgc tgtgatctacatctggcgcccttggcgggactgtgggtcttctcgtgactggttatccacttactgcaaacggggcagaaagaaactcctgtat atattcaacaacattatgagacagctacaactactcaagaggagaagatggctgctgactgcccgaatggaagaagaagagaggtgactgagaga gtgaagttagcaggagcgcagacgcccccgctacaagcaggggccagaacagccttataacagcgtcacttaggacgaagagaggagtagatgtt ttggacaagagacgtggcgggaccctgagatggggggaagccgagaagggaagccctcaggaaaggcctgtacaatgaactgcagaagaataagat

		ggcggaggcctacagtggattgggatgaagaggcagcgccggaggggcaggggccagatgcccttaccagggtctcagtacagccaccaaggac acctacgacgcctctacatgcaggccctgccccctgc
CTL019 полный - aa	58	MALPVTALLLPLALLLHAARPdiqmtqtsslsaslgdrvtiscrasqdiskylnwyyqqkpdgtvkllyhtsrhsgvpsrfsfsgsgtdy sltslnleqediатыfcqqgntlpytfgggtkleitggggsgggsgggsevkqlqesgpglvapsqslsvtctvsgvslpdygvswirpprkglewlgv iwgsettyynsalksrliikdnksqvflkmnslqtddtaiyycahkyyyggsyamydwgqgtsvtvssittpaprpptpaptiasqplsrpeacrpa ggavhtrglfdacdiyiwaplagtcgvllslvityckrgkkllyifkqpfmrpvqtqeedgcscrffpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqggnqlyn elnlgrreeydvlDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR
CTL019 scFv домен	59	Diqmtqtsslsaslgdrvtiscrasqdiskylnwyyqqkpdgtvkllyhtsrhsgvpsrfsfsgsgtdy sltslnleqediатыfcqqgntlpytfgggtkl eitggggsgggsgggsevkqlqesgpglvapsqslsvtctvsgvslpdygvswirpprkglewlgviwgsettyynsalksrliikdnksqvflk mnslqtddtaiyycahkyyyggsyamydwgqgtsvtvss
mCAR1 scFv	109	QVQLLES GAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKRPGQGLEWIGQIYPGDGDTNYNGKFK GQATLTADKSSSAYMQLSGLTSEDSAVYSCARKTISVVDFYFDYWGQTTVTGGSGGGSGGG SGGGSELVLTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNAVWYQKPGQSPKPLIYSATYRNSGVDP RFTGSGSGTDFLTITNVQSKDLADYFCQYNRPYTSFFFTKLEIKRRS
mCAR1 полный - aa	110	QVQLLES GAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKRPGQGLEWIGQIYPGDGDTNYNGKFK GQATLTADKSSSAYMQLSGLTSEDSAVYSCARKTISVVDFYFDYWGQTTVTGGSGGGSGGG SGGGSELVLTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNAVWYQKPGQSPKPLIYSATYRNSGVDP RFTGSGSGTDFLTITNVQSKDLADYFCQYNRPYTSFFFTKLEIKRRSKIEVMYPPPYLDNEKSNGT IIHVKGKHLCPSPLPFGPSKPFWVIVVGGVLCYSLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRR GPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QUALPPR
mCAR2 scFv	111	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQKQKPDGTVKLLIYHTSRHSGVPSRFSGSGSG TDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGL VAPQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVWGSETTYNSALKSRVLIIDKNSKSQV FLKMNSLQTDDTAIYYCAHYYYGGSYAMDYWGQTSVTVSSE
mCAR2 CAR - aa	112	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQKQKPDGTVKLLIYHTSRHSGVPSRFSGSGSG TDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGL VAPQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVWGSETTYNSALKSRVLIIDKNSKSQV FLKMNSLQTDDTAIYYCAHYYYGGSYAMDYWGQTSVTVSSEKYGGPCPRCMFWVIVVGG VLCYSLVTVAFIIFWVWRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEDGCSRFEFEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEA YSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPRL
mCAR2 полный - aa	113	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQKQKPDGTVKLLIYHTSRHSGVPSRFSGSGSG TDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGL VAPQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVWGSETTYNSALKSRVLIIDKNSKSQV FLKMNSLQTDDTAIYYCAHYYYGGSYAMDYWGQTSVTVSSEKYGGPCPRCMFWVIVVGG VLCYSLVTVAFIIFWVWRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEDGCSRFEFEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEA YSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPRL
mCAR2 полный - aa	113	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQKQKPDGTVKLLIYHTSRHSGVPSRFSGSGSG TDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGL VAPQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVWGSETTYNSALKSRVLIIDKNSKSQV FLKMNSLQTDDTAIYYCAHYYYGGSYAMDYWGQTSVTVSSEKYGGPCPRCMFWVIVVGG VLCYSLVTVAFIIFWVWRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEDGCSRFEFEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEA YSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPRL
mCAR3 scFv	114	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQKQKPDGTVKLLIYHTSRHSGVPSRFSGSGSG TDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGL VAPQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVWGSETTYNSALKSRVLIIDKNSKSQV FLKMNSLQTDDTAIYYCAHYYYGGSYAMDYWGQTSVTVSSE
mCAR3 полный - aa	115	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQKQKPDGTVKLLIYHTSRHSGVPSRFSGSGSG TDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGL VAPQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVWGSETTYNSALKSRVLIIDKNSKSQV FLKMNSLQTDDTAIYYCAHYYYGGSYAMDYWGQTSVTVSSEKYGGPCPRCMFWVIVVGG VLCYSLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRR GPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM ALPPR

В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен содержит HC CDR1, HC CDR2 и HC CDR3 любых аминокислотных последовательностей тяжелой цепи связывающего домена, перечисленных в **таблице 2**. В вариантах осуществления антигенсвязывающий домен дополнительно содержит LC CDR1, LC CDR2 и LC CDR3. В вариантах осуществления антигенсвязывающий домен содержит LC CDR1, LC CDR2 и LC CDR3 любых аминокислотных последовательностей легкой цепи связывающего домена, перечисленных в **таблице 2**.

В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен содержит один, два или все из: LC CDR1, LC CDR2 и LC CDR3, любых аминокислотных последовательностей легкой цепи связывающего домена, перечисленных в **таблице 2**, и один, два или все из: HC CDR1, HC CDR2 и HC CDR3, любых аминокислотных

последовательностей тяжелой цепи связывающего домена, перечисленных в **таблице 2**.

В некоторых вариантах осуществления CDR определяются в соответствии с нумерацией Kabat, нумерацией Chothia или их комбинации.

Последовательности гуманизированных CDR-последовательностей доменов scFv показаны в **таблице 4** для переменных областей тяжелой цепи и в **таблице 5** для переменных доменов легкой цепи. "ID" означает соответствующий SEQ ID NO для каждого CDR.

Таблица 4. CDR переменной области тяжелой цепи (Kabat)

Кандидат	FW	HCDR1	ID	HCDR2	ID	HCDR3	ID
мышиний _CART19		GVSLPDYGV	19	VIWGSETTYNSALKS	20	HYYYGGSYAMDY	24
Гуманизированный _CART19 a	VH4	GVSLPDYGV	19	VIWGSETTY ~~SS~~ SLKS	21	HYYYGGSYAMDY	24
гуманизированный _CART19 b	VH4	GVSLPDYGV	19	VIWGSETTY ~~QS~~ SLKS	22	HYYYGGSYAMDY	24
гуманизированный _CART19 c	VH4	GVSLPDYGV	19	VIWGSETTYNS ~~SL~~ KS	23	HYYYGGSYAMDY	24

Таблица 5. CDR переменной области легкой цепи

Кандидат	FW	LCDR1	ID	LCDR2	ID	LCDR3	ID
мышиний _CART19		RASQDISKYL	25	HTSRLHS	26	QQGNTLPYT	27
Гуманизированный _CART19 a	VK3	RASQDISKYL	25	HTSRLHS	26	QQGNTLPYT	27
Гуманизированный _CART19 b	VK3	RASQDISKYL	25	HTSRLHS	26	QQGNTLPYT	27
Гуманизированный _CART19 c	VK3	RASQDISKYL	25	HTSRLHS	26	QQGNTLPYT	27

Фрагменты scFv CAR затем клонировали в лентивирусные векторы для создания конструкции CAR полной длины в одной кодирующей рамке с использованием EF1-альфа-промотора для экспрессии (SEQ ID NO: 100).

EF1-альфа-промотор

CGTGAGGCTCCGGTCCCCGTCACTGGGCGAGCGCACATCGCCACAGTCCCCG
 AGAAGTTGGGGGGAGGGGTTCGGCAATTGAACCGGTGCCTAGAGAAGGTGGCGCGG
 GGTAAACTGGGAAAGTGATGTCGTGTACTGGCTCCGCCTTTTTCCTCGAGGGTGGGG
 GAGAACCGTATATAAGTGCAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTCGCAACGGGTTTG
 CCGCCAGAACACAGGTAAGTGCCGTGTGTGGTTCCCGCGGGCCTGGCCTCTTTACGG
 GTTATGGCCCTTGCGTGCCTTGAATTACTTCCACCTGGCTGCAGTACGTGATTCTTGA
 TCCCGAGCTTCGGGTGGAAGTGGGTGGGAGAGTTCGAGGCCTTGCCTTAAGGAG
 CCCCTTCGCCTCGTGCTTGAGTTGAGGCCTGGCCTGGGCGCTGGGGCCGCCGCGTGC
 GAATCTGGTGGCACCTTCGCGCCTGTCTCGCTGCTTTCGATAAGTCTCTAGCCATTTA
 AAATTTTTGATGACCTGCTGCGACGCTTTTTTCTGGCAAGATAGTCTTGTAATGC
 GGGCCAAGATCTGCACACTGGTATTTTCGGTTTTTGGGGCCGCCGGGCGGCGACGGGG
 CCCGTGCGTCCCAGCGCACATGTTCCGGCGAGGCGGGGCCTGCGAGCGCGGCCACCG
 AGAATCGGACGGGGGTAGTCTCAAGCTGGCCGGCCTGCTCTGGTGCCTGGCCTCGC
 GCCGCCGTGTATCGCCCCGCCCTGGGCGGCAAGGCTGGCCCGGTTCGGCACCAAGTTG
 CGTGAGCGGAAAGATGGCCGCTTCCCGGCCCTGCTGCAGGGAGCTCAAATGGAGG
 ACGCGGCGCTCGGGAGAGCGGGCGGGTGAGTCACCCACACAAAGGAAAAGGGCCT
 TTCCGTCCTCAGCCGTCGCTTCATGTGACTCCACGGAGTACCGGGCGCCGTCCAGGC
 ACCTCGATTAGTTCTCGAGCTTTTGGAGTACGTCGCTTTAGGTTGGGGGGAGGGGT
 TTTATGCGATGGAGTTTCCCCACACTGAGTGGGTGGGAGACTGAAGTTAGGCCAGCTT
 GGCACCTTGATGTAATTCTCCTTGGAATTTGCCCTTTTGGAGTTTGATCTTGGTTTCAT
 TCTCAAGCCTCAGACAGTGGTTCAAAGTTTTTTCTTCCATTTACAGGTGTCGTGA (SEQ

5

10

15

20

25

30

35

40

45

			ggggatctgggggagggggaagcgatattccagatgaccagagccccagctccctgtctgccagcgtggggcgacagagtaccatcacctgtaggcgccagccagaccatctggctctacctgaactgggtatcagcagcgccctggcaaggcccccaacctgctgatctatgccgccagctctctgcagctccggctgccagcagattttccggcagaggctccggcaccgacttaccctgacaatcagttccctgcaggccgaggacttccgacactactactgccagcagagctacagcatccccagaccttggccagggggaccagctggaaatcaagtcgggaaccacgacgcccagcgcccgaccaccaacaccggcgcccaccatcgcgtcgcagccccctgtccctgcgccagaggcggtgccggccagcgccggggggcgccagtgccagtcagacagaggggctggacttgcctgtgatattcatatctggggcgcccttggccgggacttgtggggctccttctctgtcactgggttatcacccttactgcaaacggggcgagaagaactcctgtatatattcaaacaccatttatgagaccagttacaactactcaagaggaaagtgctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggtgtgaactgagagtgaagtccagcagcgagacgccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggtacgatgttttggacaagagacgtggccgggacctgagatggggggaaagccgagaagggaagaacctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaagaatagaatggcggagggcctacagtgaattgggatgaaaggcgagcgccggaggggcgaaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccacaaggacacctacgacgcccctacatgcaggccctgccccctcgtcaagtcgacaatcaacctctgattacaaaatttggaaagattgactggtattcttaactatgttgccttttaccgtatgtggatacgtgctttaaagccttgtatcatgttgccttgccttgccttacttctctctgtataaactcgtgtgctgtctttatgaggagttgtggccgtgttcaggccaacgtggcggtgtgctgactgtttgtgacgcaacccccactggttggggcattggccaccactgttcagctcctttccggacttttgccttccccctccctattgccacggcggaactatcgccgctgcttgcctt

			gaggaggacggctgttcatgccgttccacagaggaggaaggcgctgcgaactcgcgtgaaattcagccgcagatgctccagctca aagcagggggcagaaacagctcttacaacagactcaatcttggctggagagaggagctgctgacagagcggagaccagaaat ggcgccggaagccgcgcagaaagaatccccaaaggcgctgtacaacgagctccaaaggataaagatggcagaagccctatagcgaattggtatgaa agggggaacgcagaagaggcaaaaggccacgacgagctgtaccagggactcagaccgccaccaaggacacctatgacgctctcatcgagggccc tgccgcctcgg
5	CAR22-2 scFv AA	209	evqlqqsgpglvkpsqtlsltcaisgdsvsnsaawnwirqpsrglewlgtrtyrskwyndyavsvksritinpdtsknqfslqlnsvptedavvy cardlgwiavagtfdywgqgtlvvtssggggsgggsgggsgsalsaltqpasvsgspgqsisitcgtssdvgyynyvswyqqhpgkapklmiyd vskrpsgvsnrfsksksgntasltisglqadeadyycssytsslnhvfgtgktvtvl
10	CAR22-2 scFv NT	210	gaagtgcacactccaacagagcggaccggactgttgaacactccagactctcagctgacgtgtgcgatcagcggggactctgtgtctccaactcc gccgcctggaactggataggcagctgccgtcagaggggctggagtgttgggtagaactactaccgggtccaagtgttacaatgactacccgctgtc cgtggaagtcgcgatcattaaacccgactctcaagaacagcttctcctgcgaactgcagctgaactccgagacacccgactgtactactgc gccccggatctgggttgatcgtgtcgcggccactctgactattggggacagggcactctcgtgacgtgtgtcgggtggaggaggagcggag ggggcggaagcgggtggcgcggttccagctccgcgtgaccagcgtgactgctgtccgggtcggccggagactcaatcacactctctgcactgtg gactagcagcagctggcgcgctacactagctgtactggtaccagcagcaccggcgaaagcgtgatgtactacgagctgttccaagcgc ccttcgggagctctcaaccgtttagcgggtccaagtcgggcaacactgcctccctgaccattagcggactcgaggccgaagatgaggccgactattac tgctactctacactctcctcactgaacctgtgttcggcaccgggaaccaggctacagctctc
15	CAR22-2 растворимый scFV NT	211	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgtgctcttctgtccacgcgcgtcggcccgaaagtgcacactccaacagagcggaccggactgtga aacactccagactctcagcctgacgtgtgcgatcagcggggactctgtgtctccaactccgcgcgtggaactggattaggcagctgccgtcgagag ggctgtgagtggttgggtagaactactaccgggtcgaagtggatgaactgactacgctgcgtgactccggaactcattaaacccgagactctcaaa gaaccagttctccctgcaactgaactcggtagcccttgaggacaccgcagtgtactactcgcggcggaatctgggttgatcgtgtcgcggccacttc gactattggggacagggcactctcgtgaccgtgtcgtcggtggaggaggagcggagggcggaagcgtgtgcgcgcggttccagctccgcgtc gaccacgcctgctagcgtgtccgggtcggccggacagtcaatcacactctcgtcactgggaactagcagcagctggggcggtcgtcaaacactgtgtcat ggtaccagcagcaccgggaaagcgcccaagctgatgatctacgactgtccaagcgcccttcggagcttccaaccgctttagcgggtccaagtcg ggcaacactgcctccctgaccattagcggagctgcagcgccgaagatgaggccgactattactgctatctcaacctctcctcactgaacctgtgttcgg caccggaaaccaaggtcacagtctcctggatcgaccaccatcacatcatcatcac
	CAR22-2 растворимый scFV AA	212	Malpvtallplallhaarpevqlqqsgpglvkpsqtlsltcaisgdsvsnsaawnwirqpsrglewlgtrtyrskwyndyavsvksritinpdts knqfslqlnsvptedavvyvcardlgwiavagtfdywgqgtlvvtssggggsgggsgggsgsalsaltqpasvsgspgqsisitcgtssdvgyynyv swyqqhpgkapklmiydvskrpsgvsnrfsksksgntasltisglqadeadyycssytsslnhvfgtgktvtvlvghhhhhhhh
20	CAR22-2 полный AA	213	malpvtallplallhaarpevqlqqsgpglvkpsqtlsltcaisgdsvsnsaawnwirqpsrglewlgtrtyrskwyndyavsvksritinpdts knqfslqlnsvptedavvyvcardlgwiavagtfdywgqgtlvvtssggggsgggsgggsgsalsaltqpasvsgspgqsisitcgtssdvgyynyv swyqqhpgkapklmiydvskrpsgvsnrfsksksgntasltisglqadeadyycssytsslnhvfgtgktvtvltpapprpptpaptiasqplslrp eacrpaaaggavhtrglfdacdiyiwaplagtcgvllslvitlyckrgklllyfkqpfmrpvqtqteedgcscrffeeeggcelrvkfsrsadapay kqgnqlynelnlgrrreydvldkrrrdpemmkgprkrnpqeglynelqkdkmaeyseigmgerrrgkghdglyqglstatkdydalhm qalppr
25	CAR22-2 полный NT lentivirus	214	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgtgctcttctgtccacgcgcgtcggcccgaaagtgcacactccaacagagcggaccggactgtga aacactccagactctcagcctgacgtgtgcgatcagcggggactctgtgtctccaactccgcgcgtggaactggattaggcagctgccgtcgagag ggctgtgagtggttgggtagaactactaccgggtcgaagtggatgaactgactacgctgcgtgactcccggaactcattaaacccgagactctcaaa gaaccagttctccctgcaactgaactcggtagcccttgaggacaccgcagtgtactactcgcggcggaatctgggttgatcgtgtcgcggccacttc gactattggggacagggcactctcgtgaccgtgtcgtcggtggaggaggagcggagggcggaagcgtgtgcgcgcggttccagctccgcgtc gaccacgcctgctagcgtgtccgggtcggccggacagtcaatcacactctcctgactgggaactagcagcagctggggcggtcgtcaaacactgtgtcat ggtaccagcagcaccgggaaagcgcccaagctgatgatctacgactgtccaagcgcccttcggagcttccaaccgctttagcgggtccaagtcg ggcaacactgcctccctgaccattagcggagctgcagcgccgaagatgaggccgactattactgctatctcaacctctcctcactgaacctgtgttcgg caccggaaaccaaggtcacagtctcaccactaccagcaccgagggccaccaccggcgtcctaccactgcctcccgactcctccctgctcctgtcgtcgc aggcatgtacaccgcagctgtggtgggtcgtatcccggggtcttgacttcgcgtgcatatcatttggggcccttggctgtgctgacttcgggggt cctgtgcttctcactgtgatcactcttactgtaaagcgcgtcggcgaagaagctgctgtatcatctttaaagcaacctcatgaggcctgtgcagactactcaa gaggaggacggctgttcatgccgggttccagagaggagggaaggcgctgcgaactcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctac aagcaggggcggaaccagcgtctacaacgaactcaatcttggcggagagaggagtagtacgtgtcggaacaacggagaccggaccacgaat ggggcggaagccgcgcagaaagaatccccaaaggggcgtgtacaacgagctccaaagcgataaagatggcagaagccctatagcgaagattggtatgaa agggggaacgcagaagaggcaaaaggccacgacgagctgtaccagggactcagcaccgcccaaggacacctatgacgctctcatcgagggccc tgccgcctcgg
30	CAR22-3 scFv AA	215	evqlqqsgpglvkpsqtlsltcaisgdsvlnsdtnwirqpsrglewlgtrtyhrstwydyassvrgvrsvindtsknqyslqlnavtpedtgayy cardrlqdqnswsdafdvwgqgtmvtvssggggsgggsgggsgsalsaltqpasvsgspgqsisitcgtssdvgyynyvswyqqhpgkapklm iydvsnrpsgvsnrfsksksgntasltisglqadeadyycssytssstpyvfgtqtqltlv
35	CAR22-3 scFv NT	216	gaagtgcacactccaacagagcggaccggactgttgaacactcccaactctctcctgacctgtgcgatctctggggattcgtgtcgtcgaatagcg acactctgaaactggatcagacagctaccctcccgggcgctggagtggctgggagaaacttacaccgggtcactgtgtacgacgactatgccagctca gtgcgcgggaagggtgtccattaaactggacactccaagaaccagtacagcctgcagttgaacgctgtgaccccggaagataccggagcctactactg cgcccgcgaccggctgcagagcggaactctgtgcgatccttcgctgcgtggcggaacagactgctgtgtatcccgcgctgtatcccgctgcgtg tcggggcggtgtggtgcagcgggtggaaggcgctccagctggcactgactacgacgacttcagcttcgggctcggcgagactccatcaccatttctg cactggaaccagctccgactgtcgggggtataactacgtgtcgtgtgtaccagaacactctgaaaggcccccaagctcatgactacagctgttccaa tcgcctatcggaaggtgtcaaacgctgtttccgctcgaagtccgggaacaccgctcctctgacatcagcagctcagcgagacgaagccgac tactactgctcagctacaccagctgtccacgcgctacgtgttcggaactgggaccacgctgacctgtcgt
40	CAR22-3 растворимый scFV NT	217	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgtgctcttctgtccacgcgcgtcggcccgaaagtgcacactccaacagagcggaccggactgtga aaccttcccaactctctccctgactgtgcgatctctggggattcgtgtgtcgaatagcgacactggaactggatcagacagctaccctcccgggg cctggtggtgctcgggagaacttaccaccggtcacttggtagcagactatgccagctcagctggcggaagggtgtccattaaactggagacactcaa gaacagctacagcctgcagttgaacgctgtgaccccggaagataccgagactactcgcggcggaagcgtgtgtatcccgcgctgtatcccgctg gatgccttcgacgtctggggccagggaacctgtgactgtgtcatccggcggtggcggttcggcggtgtgtggtgcagcgggtggaaggcgctccagt cggcactgactacgacgacttcagctcgggctcggcgagacgtcatcaccatttctgactgcgaaccagctccgattcgggggtataactacgtg gtcgtgtgtagcagaacatcgtgaaaggcccccaagctcatgactacgactgttccaatcgccctagcggagtgcttcaaacgctgttttcggcgtccaag tccgggaacaccgcgtccctgacaactcagcagctgcagccggaggaggaagcactactcgtcagctacacagctcgtccacgcgttagc tgttcggaactgggaccacgctgacctgctggatcgaccaccatcacatcatcac
45	CAR22-3 растворимый scFV AA	218	malpvtallplallhaarpevqlqqsgpglvkpsqtlsltcaisgdsvlnsdtnwirqpsrglewlgtrtyhrstwydyassvrgvrsvindtsk nqyslqlnavtpedtgayycardrlqdqnswsdafdvwgqgtmvtvssggggsgggsgggsgsalsaltqpasvsgspgqsisitcgtssdvgy nyvswyqqhpgkapklmiydvsnrpsgvsnrfsksksgntasltisglqadeadyycssytssstpyvfgtqtqlvlgshhhhhhhh
	CAR22-3 полный AA	219	malpvtallplallhaarpevqlqqsgpglvkpsqtlsltcaisgdsvlnsdtnwirqpsrglewlgtrtyhrstwydyassvrgvrsvindtsk nqyslqlnavtpedtgayycardrlqdqnswsdafdvwgqgtmvtvssggggsgggsgggsgsalsaltqpasvsgspgqsisitcgtssdvgy nyvswyqqhpgkapklmiydvsnrpsgvsnrfsksksgntasltisglqadeadyycssytssstpyvfgtqtqlvltppapprpptpaptiasqpl slrpeacrpaaaggavhtrglfdacdiyiwaplagtcgvllslvitlyckrgklllyfkqpfmrpvqtqteedgcscrffeeeggcelrvkfsrsada paykqgnqlynelnlgrrreydvldkrrrdpemmkgprkrnpqeglynelqkdkmaeyseigmgerrrgkghdglyqglstatkdydalhm qalpp

		hmqalppr
5	CAR22-3 полный NT лентивирус	220
10		
15	CAR22-4 scFv NT	222
20	CAR22-4 растворимый scFV NT	223
25	CAR22-4 растворимый scFV AA	224
30		
35	CAR22-4 полный NT лентивирус	226
40	CAR22-5 scFv AA	227
45	CAR22-5 scFv NT	116
	CAR22-5 растворимый scFV NT	228

[illegible]

			ctccgacgtgggagggtacaactacgtgtcgtgtgtaccagcagcatccgggaaaggcccccagctgatcatctacgatgtgtgtccggccgagcg gagtgtaaacacagggttttagcgggagccagctccgggaatactgcctcgtgacaattagcgggctgcagagctgaggacgagccgattatctgtgtcct catatgcgggctctaaccacctgggtgttcggcaccgggaccaaggtcaccgtgtcgt
5	CAR22-7 растворимый scFV NT	240	atggccctccctgtcaccgccctgtgcttccgctggctcttctgtctccacgccgctcggccccaagtccaactcgtccagtcgggtgcagaagtcaaga agccaggagcgtccgtgaaagtgtcctgcaaaagcctcgggctacaccttcaccggatactacatgactcgtgggtgcgcaggctcccgacaaggattg gagtgatgggttgatcaaccgaactccggcggaaccaactacgccagaagttccaggggagcgtgactatgactcgggacacgtccatcagca ctgctcatcatggaactgagccggcttagatcagacgacaccgccgtgtactactgcggccgctgactcgggactacggagcgggaacccctgac tactggggacagggaaactctcgtgactgtgtcagcgggtgaggcggtcctcggcgaggggggttcgggtgagggtcccatgccgctgacc cagcctgggtcgggtgtccggctacactggccaatccatcaccatttctcgtcaccggcacttctcccgactggtggagggttacaactacgtgtcgtgttacc agcagcatccgggaaaggcccccaggctgatcatctacgatgtgtcgtcccgccgagcggaagtgtcaaacagggttttagcgggagccagctccgggaa tactgctcctcgtgacaattagcgggctgcaggctcgtgagcagggccgattatctgtgttctcatatgcgggctctaaccacctgtgtgttcggcaccggg accaaggtcaccgtgtcgtggatgcaccaccatcaccatcatcatcac
10	CAR22-7 растворимый scFV AA	241	malpvtalllplalllhaarpqvqlvqsgaevkpgasvkvscasgytftgyymhwvrrqapggglewmgwinpnsggtnyaqkfqrvtmt dtsistaymelsrlrddtavvyarydywgyysgldlywqggtlvsvssgggsgggsgggsgsalsatpqsvspsqstisctgtssdvgy nyvswyqqhpgkapklliydvssrpsvsnrfsqsgntasltisglqaedeadyscssyagsntlvfgtgtkvltvlgshhhhhhhh
	CAR22-7 полный AA	242	malpvtalllplalllhaarpqvqlvqsgaevkpgasvkvscasgytftgyymhwvrrqapggglewmgwinpnsggtnyaqkfqrvtmt dtsistaymelsrlrddtavvyarydywgyysgldlywqggtlvsvssgggsgggsgggsgsalsatpqsvspsqstisctgtssdvgy nyvswyqqhpgkapklliydvssrpsvsnrfsqsgntasltisglqaedeadyscssyagsntlvfgtgtkvltvltpprppptapiasqplsl rpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvllslvitlyckrgrklliyfkqpfmrpvvtqteedgdcscrfpceegggcelrvkfsrsadap aykqgnqlynelnlgrreedyldkrrrdpemmkgprknpqeglynelqkdkmaeyseigmkerrrrgkhdgylqglstatkdydalh mqalppr
15	CAR22-7 полный NT лентивирус	243	atggccctccctgtcaccgccctgtgcttccgctggctcttctgtctccacgccgctcggccccaagtccaactcgtccagtcgggtgcagaagtcaaga agccaggagcgtccgtgaaagtgtcctgcaaaagcctcgggctacaccttcaccggatactacatgactcgtgggtgcgcaggctcccgacaaggattg gagtgatgggttgatcaaccgaactccggcggaaccaactacgccagaagttccaggggagcgtgactatgactcgggacacgtccatcagca ctgcctcatcatggaactgagccggcttagatcagacgacaccgccgtgtactactgcggccgctgactcggggtactacggaagcgggaacccctgac tactggggacagggaaactctcgtgactgtgtcagcgggtgaggcggtcctcggcgaggggggttcgggtgagggtcccatgccgctgacc cagcctgggtcgggtgtccggctacactggccaatccatcaccatttctcgtcaccggcacttctcccgactcgtcagagcgtgactatgctgtgttacc agcagcatccgggaaaggcccccaggctgatcatctacgatgtgtcgtcccgccgagcggaagtgtcaaacagggttttagcgggagccagctccgggaa tactgctcctgcagcaattagcgggctcaggctgaggacgagggcgattatctgtgttctcatatgcgggctctaaccacctgtgtgttcggcaccggg accaaggtcaccgtgtcgtaccactaccaccgacacggagccaccacccggctcctacactcgtccctccagcctctgtccctgctccgaggtcatg tagaccgcagctgggtgggcccgtgcataccgggggttctgacttgcctgcgatatctacatttggccccctctgctgtgacttgcgggctgtcgtc tttactcgtgatcacttttactgtaagcggcgtcgggaagaagctgctgtacatctttaagcaaccccttactgaggtcgtgtgcagactactcaagaggagg acggctgttcatgccgggttccagaggaggaggaaggcggtcgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgagatgctccagcctacaagcagg ggcagaaccagctctacaacgaactcaacttctgtcggagagaggagtacgactgtcgtgacaacgcggagagagcggaccagaagaatggcggtcc aagccgcgcagaagaatcccaaggcgctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaagggggaa cgcagaagaggcaaaaggccacgacgactgtaccaggagctcagcaccgccaccaaggacacctatgacgcttctacatgcaggccctgccgct cgg
20			
25	CAR22-8 scFv AA	244	qvqlvqsgaevkpgasvkvscasgytftsysiswvrrqapggglewmgwisayngntnyaqklqgrvtmttdtststaymelsrlrddtavvy caraglalysnyvpyyyymdvwgqgtvtvssgggsgggsgggsgnfmiltqphsvsespgktvtvisctrssgsiasnyvqwyyqrrpgsspt tviyednqrpsgvpdfrfsidsidssnsasltisglkteadedyycqsydssnpwvfgggtklvl
30	CAR22-8 scFv NT	245	caagtccaactggtgcagtcgggagccgaagtcaagaagccgggggctcctgcaaaagtgtcctgcaaaaggcagcgggtacactttcactcctatgg gatctcatgggtgcagacaggtcctccggccaaggactggaatggatgggttgatctcgcctacaacggcaacactaactacgccagaagctgcagg ggagagtgaccatgacaactgacacctgcactcaaccgcgtacatggaactgcgcagccttagtcgagacagcgggtgtactatgtgtcagc ggcggcttggcccttactcgaactactgctccctactactactacggaatggagctgtcgggacaggggaaccactgtgaccgtgtcctccgggggtgga ggctcagcgaggaggaagcggcgggggtggaagcaactttagtgcaccagcctcactcgtgtcgtgagagcccttggaagaagctgtgaccatc tctgcactcggagctcgggtccattcgtcgaactactgtgcagtggtaccagcagcggcccggttctcctcgaacccactgctatcagcaggacaac caacgccctgcgggggtcctgaccggttctccggctcctatgattcctcttcaactcgtctcctgaccattagcggcctcaagaccgagatgaag ccgactactactgccagctcactgactcaagcaatccgtgggtgttctcgtggaggaaactaaagctgaccgtgctc
35	CAR22-8 растворимый scFV NT	246	atggccctccctgtcaccgccctgtgcttccgctggctcttctgtctccacgccgctcggccccaagtccaactggtgcagtcgggagccggaagtcaag aagccgggggctccctgctcaaaagtgtcctgcaaaagcagcgggtacactttcactcctatgggatctcatgggtgcagacaggtcctccggccaaggact ggaatggatgggttgatctccgctacaacggcaactaactacgccagaagctgcaggggagagtgaccatgacaactgacactcgcactcaac ccgctcatatggaactgcgcagccttaggtccgacgatacggcggtgtactattgtcacggccggcttggcccttactcgaactactgctccctacta ctactacggaatgacgtctggggacagggaaaccactgtgaccgtgtcctcgggggtgagggtcagcgaggaggaagcggcggggtgtgaa gcaactttatgctgaccagcctcactcgtgtcggagagccttgaaagactgtgaccatctctcgtcactcgtcgggtcgggtcgttgcgaacta ctgtcagtggtaccagcagcggcccggttctcgtccaaccaccgtgactacgaggacaaccaacgccgctcgggtgctgacctgaccgttctccggc tccatcgattccttccaactcctcctgaccattagcggcctcaagaccgagatgaagccgactactactgaccgtcctacgactcaagcaatcc gtgggtgttcgtggaggaaactaagctgaccgtgctcggatgcaccaccatcaccatcatcatcac
40	CAR22-8 растворимый scFV AA	247	malpvtalllplalllhaarpqvqlvqsgaevkpgasvkvscasgytftsysiswvrrqapggglewmgwisayngntnyaqklqgrvtmttdt ststaymelsrlrddtavvyaraglalysnyvpyyyymdvwgqgtvtvssgggsgggsgggsgnfmiltqphsvsespgktvtvisctrssg siasnyvqwyyqrrpgsspttviyednqrpsgvpdfrfsidsidssnsasltisglkteadedyycqsydssnpwvfgggtklvlglshhhhhhhh
	CAR22-8 полный AA	248	malpvtalllplalllhaarpqvqlvqsgaevkpgasvkvscasgytftsysiswvrrqapggglewmgwisayngntnyaqklqgrvtmttdt ststaymelsrlrddtavvyaraglalysnyvpyyyymdvwgqgtvtvssgggsgggsgggsgnfmiltqphsvsespgktvtvisctrssg siasnyvqwyyqrrpgsspttviyednqrpsgvpdfrfsidsidssnsasltisglkteadedyycqsydssnpwvfgggtklvlglshhhhhhhh rsadapaykqgnqlynelnlgrreedyldkrrrdpemmkgprknpqeglynelqkdkmaeyseigmkerrrrgkhdgylqglstatkd tydalhmqalppr
45	CAR22-8 полный NT лентивирус	249	atggccctccctgtcaccgccctgtgcttccgctggctcttctgtctccacgccgctcggccccaagtccaactggtgcagtcgggagccggaagtcaag aagccgggggctccctgctcaaaagtgtcctgcaaaagcagcgggtacactttcactcctatgggatctcatgggtgcagacaggtcctccggccaaggact ggaatggatgggttgatctccgctacaacggcaactaactacgccagaagctgcaggggagagtgaccatgacaactgacactcgcactcaac ccgctcatatggaactgcgcagccttaggtccgacgatacggcggtgtactattgtcacggccggcttggcccttactcgaactactgctccctacta ctactacggaatgacgtctggggacagggaaaccactgtgaccgtgtcctcgggggtgagggtcagcgaggaggaagcggcggggtgtgaa gcaactttatgctgaccagcctcactcgtgtcggagagccttgaaagactgtgaccatctctcgtcactcgtcgggtcgggtcgttgcgaacta ctgtcagtggtaccagcagcggcccggttctcgtccaaccaccgtgactacgaggacaaccaacgccgctcgggtgctgacctgaccgttctccggc tccatcgattccttccaactcctcctgaccattagcggcctcaagaccgagatgaagccgactactactgaccgtcctacgactcaagcaatcc gtgggtgttcgtggaggaaactaagctgaccgtgctcggatgcaccaccatcaccatcatcatcac

5			accagaaatggggcggaagccgcgcagaaagaatcccaagaggcgctgtacaacgagctccaaaaggataagaatggcagaagcctatagcgag attggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaaggccacgacggactgtaccagggaactcagcaccgccaccaaggacacatfatgacctcttcac atgcaggccctgccgcctcgg
	CAR22-9 scFv AA	250	evqlvesggglvkpggsrlrscvasgftfswmnwvraqpgkglewvgrisktdggtadyaapvkgrftrsdskntmylqmnsllktdetgv yycitgatdvwgqgtvtvssgggsgggsgggssyvltpqpsasgtgqrvtisccsssnigsnvyvwyqqlpgtapklliyrnnqrpsgvp drfsgkskgsaslaissrlsedeaddycaawddslsgpvfgggktlvtl
	CAR22-9 scFv NT	251	gaagtgcagctcgtggaatcgggcgtgtagcgttcaagccaggaggttccctgcggctgtcgtcgtgtggctccgggtttcacatttccaacgcgtgg atgaattgggtgcgccaagccccctggaaagggacttgatgggtcggacggatcaagagcaaaaccgacggagggaactgccgattacgccgcacc gtgaaggcgacgattcaccatttcgcgggactgactcgaagaacacatgtactctccagatgaactcgtcaagaccgaggaataccggcgttactactgc atccaccggcgactactgactgtcgtgggacagggaaactaccgtgactgtgtctccggcgaggcggaagcggagagggggcagcggggcgggg gatcatctactgtcctcactcagccgcttcagcctcctcgtaccggcgagcgcgtgacatttcatctcgtgtcctcctcaaacatccggagcaaa ctactgttactgtgtaccagcagctgcccggtactgcgcccaagctgctgatctaccggaacaaccaacgcccgagcggagtgccggacagattctccg ggtccaagtctgggacctccgctagcctcggcgtatccggtctcggctgaggagcaggagacaggcagactactattgtcggcctgggacgattccgtcgc ggcctgtgtttggaggcgccgacgaagtggaccgtgctg
10			atggccctccctgtcaccgccctgctgcttcctgctggctcttctgtccacgccgctcggcccggaagtgcagctcgtggaatcgggcgtggaactgtca agccaggaggttccctgcggctgtcctgctggtgctcctcgggtttcacatttccaacgcgtggaatgaattgggtgcgccaagccccctggaagggactg aatgggtcggagcggatcaagagcaaaaccgacgggaggaactgccgattacgccgcaccctggaaggcgacgattcaccatttcgcgggactgactgaa gaacacatgtactcctccagatgaactcgtcgaagaccgaggataaccggcgttactactgcatcaccggcgctactgactgactgtcgggacagggaaacta ccgtgactgtgtcctccggcgaggcggaagcggagggggcgaggcgccggggcagcagctcactcgtgtcactcagccctccctcagcctccgctccg gtaccccgggcgacgcgctgacatttcatgctcgggctcctcctcaaacatcgggagcaactactgttactgtgtaccagcagctgcccggtactgcc ccaagctgctgatctaccggaacaaccaacgcccgagcgggagtgccggacagatttctccgggtccaagtctgggacctcgcgtagcctggcgatctcc ggtctgaggagcgaggacgagcagactactattgtcggcctgggacgattccctgtcggcgctgtgtttggaggcgccacgaagtggaccgtgctg gggatcgcaccaccatcaccatcatcatcac
15			malpvtalllplalllhaarpevqlvesggglvkpggsrlrscvasgftfswmnwvraqpgkglewvgrisktdggtadyaapvkgrftrsdsk skntmylqmnsllktdetgvyyicitgatdvwgqgtvtvssgggsgggsgggssyvltpqpsasgtgqrvtisccsssnigsnvyvwyqql pgtapklliyrnnqrpsgvpdrfsgkskgsaslaissrlsedeaddycaawddslsgpvfgggktlvtlshhhhhhhh
20			malpvtalllplalllhaarpevqlvesggglvkpggsrlrscvasgftfswmnwvraqpgkglewvgrisktdggtadyaapvkgrftrsdsk skntmylqmnsllktdetgvyyicitgatdvwgqgtvtvssgggsgggsgggssyvltpqpsasgtgqrvtisccsssnigsnvyvwyqql pgtapklliyrnnqrpsgvpdrfsgkskgsaslaissrlsedeaddycaawddslsgpvfgggktlvtltpaprpptpaptiasqplsrpeacrpa ggavhtrldfacdiyiwaplagtcvllslvitylckrgrklllyfkkpfmrvpvtqteedgcsrpfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgnq lynelnlrreeydvldkrrrdpemggkprkrnpqeglynelqkdkmaeyseigmkgerrrrgkghdglyqlstatktdydlhmqalppr
25			atggccctccctgtcaccgccctgctgcttcctgctggctcttctgtccacgccgctcggcccggaagtgcagctcgtggaatcgggcgtggaactgtgca agccaggaggttccctgcggctgtcctcgtggtgctcctcgtttcacatttccaacgcgtggaatgaatgggtgcgccaagccccctggaagggactg aatgggtcggagcggatcaagagcaaaaccgacgggaggaactgccgattacgccgcaccctggaaggcgacgattcaccatttcgcgggactgactgaa gaacacatgtactcctccagatgaactcgtcgaagaccgaggataaccggcgttactactgcatcaccggcgctactgactgactgtcgggacagggaaacta ccgtgactgtgtcctccggcgaggcggaagcggagggggcgaggcgccggggcagcagctcactcgtgtcactcagccgcttcagcctccgctccg gtaccccgggcgacgcgctgacatttcatgctcgggctcctcctcaaacatcgggagcaactactgttactgtgtaccagcagctgcccggtactgcc ccaagctgctgatctaccggaacaaccaacgcccgagcgggagtgccggacagatttccgggtccaagtctgggacctcgcgtagcctggcgatctcc ggtctgaggagcgaggacgaggcagactactattgtcggcctgggacgattccctgtcgggctgtgtttggaggcgccacgaagtggaccgtgctg gaccactaccgacccagcaggcgagccaccacccggctcctaccatgcctccagccttctcgtcgtcgggagcgatgtagaccgcagctgtgctg gggccgtgcataccgggggtcttgacttcgctcgcgatattcatatttgggccccctgtgctggtgactgtcgggggtcctgctgcttctactcgtgatcact ttactgtaagcgcggtcggagaagctgctgtacattttaagcaaccctcatgaggccgtgtgcagactactcaagaggagggacggctgttactgccg ttccagaggaggaaggagcgcgctgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagatgctcagcctcagcactacaagcagggcgcaaccagcgtctac aacgaactcaatcttgctgcgagagaggagtacgactgctgtgcacaagcgagagggacgggaccacagaatggcggggaagccgcgcagaaaga atcccaagaggcgctgtacaacgagctccaaaaggataagaatggcagaagcctatagcgagattggtatgaagggggaacgcagaagaggcaaaag ggcacgacggactgtaccagggaactcagcaccgccaccaaggacacatfatcagctcttccatgcaggccctcggcctcgg
30			evqlqsgpglvkpsqtlslcaisgdsvlnsdtnwlrqpsrglewlrtyhrstwydyassvrgvrsinvdtsknqyslqlnavtpedgtvvy cardrlqdgnswsdafdvwgqgtmtvssgggsgggsgggssaltqpasvsgpsqstisctgssdvgygnyvswyqqlhpgkapklm iydvsnrpsvsnrfsksgsntasltisglqaedeaddyccssytssstlvvyfgtgktvltl
35			gaagtgcagcttcagcagcttgcgtccggggtgtgcaaacatcgcagaccctgtccctgacttgcgcgatcagcggcgatagctgctgtcaaaactcg gacacctggaactggatcagcagctcccttcccgcgactggaatgggttggcccgacgtaccatcgcctccacttggtacgacgactatgccagctcc gtgagaggccgggtgtcgtacacgtgtgatacttcaaaagaaccagtactcctccaaactaatgtctgtgaccccgaggagacggcggtgtactactgt gccccggatagactgcaggacggaaactcatggagcgcagcccttcagctgtgtgggacagggcaccatggtcaccgtgtccacgtgtggaggagg ctccggcggttgaggttgcgggggagggaggagcgaatcgctgtgaccaaccggcctcagtcagcggttgcggcgacagctcattactattagc tgaccgggaactcctcagcagctgtggcggtctacaactatgtgtcgtgtgtaccagcagcaccgggggaagccccaagtcatgactatcagcagctgtc caatcggccctccgggtgtccaaactccttccggctcgaagtcggcgaactgcatcactgacatgacatgaacgagcagctcgaagcgaggacgaagcg gattactactgctcctctacacctcctcctcactctcgtctactgttttgaaccgggaccgaaggtcaccgtgctg
40			atggccctccctgtcaccgccctgctgcttcctgctggctcttctgtccacgccgctcggcccggaagtgcagcttcagcagctgtgtcccgggctgtgca accatcgcagaccctgtccctgacttgcgcgatcagcgccgatagcgtgctgtcaaaactcggaacactggaactggaatcagcagctcccttcccgcg actggaatggttggcgccgagctaccatcgtccacttgcagcagactatgccagctccgtgagagcgccgggtgtgatcaacgtggatactcaaa gaaccagctactcctccaaactcaatgctgtgaccccgaggagaccggagtgactactgtgccccggatagactgcaggacgaaactcatggagcg acgccttcgacgtgtgggacagggcaccatggtcaccgtgtccagcggtggaggaggctccggcggtggaggttgcgggggaggaggaggaccaa tcggctctgaccaaccggcctcagtcagcggttcgcccggacagtcattactattagctgcacggaaactcagcagctgtggcgctcacaactat gtgtcgtgtaccagcagcccgccgggaagccctaaagctgatgatcagcagctgtccaatcgccctccgggtgtcgaaccgacttctccgctcgc aagtcgggaacactgcatcactgacaatcagcggactgcaagccgaggacgaagcggattactactgctcctctacacctcctcctcactctcgtct acgtgtttggaaccgggaccaaaggtcaccgtgctgggatcgcaccacatcaccatcatcatcac
45			malpvtalllplalllhaarpevqlqsgpglvkpsqtlslcaisgdsvlnsdtnwlrqpsrglewlrtyhrstwydyassvrgvrsinvdtsk nqyslqlnavtpedgtvvyvcardrlqdgnswsdafdvwgqgtmtvssgggsgggsgggssaltqpasvsgpsqstisctgssdvgyg nyvswyqqlhpgkapklmiydvsnrpsvsnrfsksgsntasltisglqaedeaddyccssytssstlvvyfgtgktvltlshhhhhhhh
			malpvtalllplalllhaarpevqlqsgpglvkpsqtlslcaisgdsvlnsdtnwlrqpsrglewlrtyhrstwydyassvrgvrsinvdtsk nqyslqlnavtpedgtvvyvcardrlqdgnswsdafdvwgqgtmtvssgggsgggsgggssaltqpasvsgpsqstisctgssdvgyg nyvswyqqlhpgkapklmiydvsnrpsvsnrfsksgsntasltisglqaedeaddyccssytssstlvvyfgtgktvltltpaprpptpaptiasq lsrpeacrpaaggavhtrldfacdiyiwaplagtcvllslvitylckrgrklllyfkkpfmrvpvtqteedgcsrpfpeeeeggcelrvkfsrsd apaykqgnqlynelnlrreeydvldkrrrdpemggkprkrnpqeglynelqkdkmaeyseigmkgerrrrgkghdglyqlstatktdyda lhmqalppr
			atggccctccctgtcaccgccctgctgcttcctgctggctcttctgtccacgccgctcggcccggaagtgcagcttcagcagctgtgtcccgggctgtgca accatcgcagaccctgtccctgacttgcgcgatcagcgccgatagcgtgctgtcaaaactcggaacactggaactggaatcagcagctcccttcccgcg actggaatggttggcgccgagctaccatcgtccacttgcagcagactatgccagctccgtgagagcgccgggtgtgatcaacgtggatactcaaa gaaccagctactcctccaaactcaatgctgtgaccccgaggagaccggagtgactactgtgccccggatagactgcaggacgaaactcatggagcg acgccttcgacgtgtgggacagggcaccatggtcaccgtgtccagcggtggaggaggctccggcggtggaggttgcgggggaggaggaggaccaa tcggctctgaccaaccggcctcagtcagcggttcgcccggacagtcattactattagctgcacggaaactcagcagctgtggcgctcacaactat gtgtcgtgtaccagcagcccgccgggaagccctaaagctgatgatcagcagctgtccaatcgccctccgggtgtcgaaccgacttctccgctcgc aagtcgggaacactgcatcactgacaatcagcggactgcaagccgaggacgaagcggattactactgctcctctacacctcctcctcactctcgtct acgtgtttggaaccgggaccaaaggtcaccgtgctgggatcgcaccacatcaccatcatcatcac

5			gaaccagtactccctccaactcaatgctgtgacccccggaggacaccggagtgctactatgtgccgggatagactgcaggacggaactcatggagcgcacgcttcgacgtgtggggacagggcaccatggtcacccgtgtccagcggtggaggaggtctccgggtggaggttcgggggagggagggagccaa tcggctctgacccaaccggcctcagtcagcggttcgcccgacagtcattactattagctgcaccggaacctccagcgacgtggcggtctacaactat gtgtcgtgtgtagcagcagccccggggaaagggccccaaagtgtgatgtatcagacgtgttccaaactgcgccctccgggggtgtccaaccgcttctccggctgc aagtcgggcaacactgcatcactgacaatcagcggaactgcaagccggaggacgaagcggatfactactgtcctctcactcactcctctcactcctcgtct acgtgttttgaaccgggaccaaggtcaccgtgtgtgaccactaccccagcaccgaggccaccaccgccgctctaccatcgctctccagccctgtgtcc ctgctgcctcggagcagtagaccgcagctggttggggccgtgcataccgggggtcttgacttcgcctcgatatactcaatttggcccccttgcgtgtgta cttgcgggtgctcgtctgtcttactcgtgatcacttttactgtaagcgcggtcgggaagaagctgtgtacatctttaaagcaaccttgcagcttgcga cactactcaagaggaggagcggtgttcatgccgggttccagaggaggaggaagcggcgtgcgaactgcgctgaaattcagccgcagcgcagatgc tcagcctacaagcagggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttgcgtcgagagaggatgcagctgtcgtgacaagcggagaggagcggga cccagaatggggcgggaagccgcgcagaaaagaatcccaagagggcctgtataacgagctccaaaaggataagatggcagaagcctatagcgaga ttggtatgaagggggaacgcagaagaggcaaaaggccacgacggactgtaccagggaactcagcaccgccaccaaggacacatgacgctcttcaca tcgaggccctgccgctcgg
10	CAR22-11 scFv AA	262	evqlqqsgpglvkpsqtlsltcalsgdsvsnsaawnwirqpsrslglwlrtyrskwyndyavsvksritinpdtsknqfslqlnsvtpedtavvy careesssgwyegnwdpwwqgtltvssggggsgggsgggsssltdqpavsalgqtrvritcqdslrsyyaswyqqkpgqapvlviyvk nhrpsgipdrfsrgssgdtlslitagaqeadyichsrdssgnhlfgggtkltlv
15	CAR22-11 scFv NT	263	gaagtgcacttcagcagtcggctcgtgtgtcaagccgtcacagaccctgtcgtgactgtgtctattagcggggactctgtctcctcaaaactccgc cgcatggaactggattagacagtcgccctccggggactggagtggtggcgccacactactccagctccaagtgtgataactgactacgccgtgtccg tgaagtcggcacttactatcaacccgcacacttcgaagaacacagtttctgctgcaactcaactcgtcacccttgaggataaccgccgtgtactattgcgcc gggaagaatcctccagcggttggtagaaggaaactgttcgacccatggggccaggcgacccctgtgctactgtctcctgggagaggggggcgagcg gtggcggaaggagcggagaggaggtccagctccagctcaccagggcggcggtgtcagtgccgtggcgccctggcgcccaaacggtccgcatcagctcc cagggggattcctcgtgaggtcactacgcgagctgtgtatcagcagaacccggacaagccctgtgtcgtgtgatctacgggaagaaccacagggcga gcggaaatcccgatagatttccgggtcctcatcgggagacactgacagcctcaccatcaccggcgcgagggccgagggagcgaagctgattactactgc cattccgggactcgagcgggaaccacatttccgtggcggaaccaagctgaccgtgctg
20	CAR22-11 раствори- мый scFV NT	264	atggccctcctgtcacggccctgctgttccgctggtccttctgtctccacggcgtcggcccgaagtgcacttcagcagtcggctcgtggtgtgtaa gccgtcacagaccctgtcgtgactgtgtctattagcggggactctgtgtcctcaaaactccggcgatggaactggattagacagtcgccctccgggga ctggagtggtcgtggggccacactactaccgggtccaagtgtgtacaatgactacgccgtgtcgttgaagtccgcactactatcaacccgacacttcgaaga accagtttctgctgcaactcaactcgtcaccctgaggataccgccgtgtactattgcggccgggaagaatcctccagcggttggtagcgaaggaaactg gttcgacccatggggccaggcgacccctgctcactgtgtcctcgggagaggggcgagcggtggcggaaggaagcgagggagggcctccagctcc gagctcaccagggacccggcggtgtcagtggtggccctggggcaaacgggtccgcatcacatgccagggggattcctcgtgaggtcactactacgcgagctggt atcagcagaacccggacaagccctgtgctcgtgtatcaggggaagaaccacagggcgagcggaatccggatagatttccgggtcctcatcggg agacactgacagcctcaccatcaccggcgcgagggcgaggagcaagctgattactactgcatcctccgggactcagcggggaaccacatttctggtg cggaaccaagctgaccgtgtcgtggtatcgaccacatcaccatcatcac
25	CAR22-11 раствори- мый scFV AA	265	malpvtalllplallhaarpvqlqqsgpglvkpsqtlsltcalsgdsvsnsaawnwirqpsrslglwlrtyrskwyndyavsvksritinpdts knqfslqlnsvtpedtavvycaresssgwyegnwdpwwqgtltvssggggsgggsgggsssltdqpavsalgqtrvritcqdslrsyya swyqqkpgqapvlviygnhrpsgipdrfsrgssgdtlslitagaqeadyichsrdssgnhlfgggtkltlvslshhhhhhhh
25	CAR22-11 полный AA	266	malpvtalllplallhaarpvqlqqsgpglvkpsqtlsltcalsgdsvsnsaawnwirqpsrslglwlrtyrskwyndyavsvksritinpdts knqfslqlnsvtpedtavvycaresssgwyegnwdpwwqgtltvssggggsgggsgggsssltdqpavsalgqtrvritcqdslrsyya swyqqkpgqapvlviygnhrpsgipdrfsrgssgdtlslitagaqeadyichsrdssgnhlfgggtkltlvltpprptptptiasqplsrpe acrpaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlslvitlyckrkllyifkqpfmrvpvtqteedgcscrpfceeeeggcelrvkfsrsadapayk qqnqlynelnlgrreedyldkrgrdpemggkprknpqeglynelqkdkmaeyseigmkgerrrgkghdglyqlgstatktdyldalhmq alppr
30	CAR22-11 полный NT лентивирус	267	atggccctcctgtcacggccctgctgttccgctggtccttctgtctccacggcgtcggcccgaagtgcacttcagcagtcggctcgtggtgtgtaa ggcgtcacagaccctgtcgtgactgtgtctattagcggggactctgtgtcctcaaaactccggcgatggaactggattagacagtcgccctccgggga ctggagtggtcgtggggccacactactaccgggtccaagtgtgtacaatgactacgccgtgtcgttgaagtccgcactactatcaacccgacacttcgaaga accagtttctgctgcaactcaactcgtcaccctgaggataccgccgtgtactattgcggcggaagaatcctccagcggtgtgtacgaaggaaactg gttcgacccatggggccaggcgacccctggtcactgtgtcctcgggagaggggcgagcggtggcggaagcgcgagaggagggcctccagctcc gagctcaccagggacccggcggtgtcagtggtgccctggggcaaacggtccgcatcacatgccagggggattcctcgtgaggtcactacgcgagctggt atcagcagaacccggacaagccctgtgctcgtgtatcaggggaagaaccacagggcgagcggaatccggatagatttccgggtcctcctcggg agacactgacagcctcaccatcaccggcgcgagggcgaggagcaagctgattactactgcatcctccgggaactcagcggggaaccacatttctggtg gcggaaccaagctgaccgtgtgtgaccactaccagcagcaggccaccaccggctcctaccatcgctcctccagcctctgtcctcgtcctcggga ggcatgtagaccgcagctgtgtggggcgtgcataccgggggtcttgacttcgctcgatatactacatttggccctctggtgtgacttcgggggtc ctgctgttctactcgtgatcacttcttactgtaagcgcggtcgggaagaagctgctgtacatctttaaagcaacctttagggcctgtgcagactactcaag aggagggagcgtgttcatccgggttccagaggaggaggaaggcggtgcgaactgcgctgaaattcagccgcagcgagatgctccagcctaca agcagggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttgcgtcgagagaggagtagcagctgtcgtgacaagcggagagagcgggacccagaagaatg ggcggggaagccgcgcagaagaatcccaagagggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaaa ggggaaacgcagaagaggcaaaaggccacgacgactgtaccagggaactcagcaccgcccaaggacacatgacgctcttcacatgacggcctc ggcgctcgg
35	CAR22-12 scFv AA	268	evqlqqsgpglvkpsqtlsltcalsgdsvlnsdtnwirqpsrslglwlrtyhrstwyddyassvrgrvsinvdtsknqysqlqlnavtpedtgvy cardrlqdgnswsdafdwgqgtmvtvssggggsgggsgggsgsalsaltqpasaspgqsvtiscgtssdvgygnvswyqqhpkapkl miydvsnrpsgvsnrfsksngtasltisglqeadyycssytssstlyfvtgtqltlv
40	CAR22-12 scFv NT	269	gaagtgcagctgcagcagacgggacggcggtgtgtaaacctcccaaacctgtccctcacttgcgcgactcggggactccggtcgtcctgaactc cgacacctggaactggattcggcagagcccatcagggggcgttggatggctgggaagaactaccacggctccacttggtagactgactacgcgagc tcagtgcgggacgctgtgtcgaatacgttgacacctccaagaaccagtacagcttgcgaactgaacggcgtgacccttgaggacaccggaggtgta ttgcggcggtgatagacttcaggacggaaacagctgttcgcagccttgcagcttctgggacagggcaccatggctactgtgtcctgggtggcgggg gttcgggtggagaggttcaggcgaggcggtcagctcagctacagctagcagcggcgtcctcgttcggagacccgtggagacgtgacacct cgtgtaccgggacttcagcagtgatcggcggtgtacaactagctgtcttggtagaacagcatccgggaagggccccaagctcatgatctacgacgtgt caaacgggccagcggagtgtcaatcgtcttccgggtccaagtcgggcaatctgcctcgtgactatcagcgtgtcgaagccgaagatgagggc gactattactgctcctcactacactgtcctccacactacgtgtgttcggaaccggtaactcagctgaccgtgtct
45	CAR22-12 раствори- мый scFV NT	270	atggccctcctgtcacggccctgctgttccgctggtccttctgtctccacggcgtcggcccgaagtgcagctgcagcagagcggacggcggtgtg aaaccctccaaacctgtccctcacttgcgcgactcggggactccgtcgtctcgaactccagacacttggaaactggacttggcagagcccatgagg ggcctggaatgctgtgggaagaacctaccacggctccactgtgtacgatgactacgcgagctcagtcgcggagcgcgtgtcgaatacgtggacacctc caagaaccagtacagcttgaactgaacggcgtgacccctgaggacaccggagtgtactattgcggcggtatagacttcagacggaacacgctgg tcgacgccttgcagctcgtgggagagggcaccactgtcactgtgtcctcgggtggcgggggttcgtgagggaggttcagggcgagggcggtcac agtacgactgacgcagcgccgttccgcttccgggagccctggacagagcgtgacctatcgtgtaccgggacttcagcagctgtcggcggttacaac tacgtgtcttggtagaacagcatccgggaagggccccaagctcatgatctacgactgttcaaacggcccgagggaggttccaatcgtcttccggc tccaagtcgggcaatactgcctcgtgactatcagcgtctgcaagccgaagatgagggcgaactattactcctcctcactacactcgtcctccacactta cgtgttcggaaccggtactcagctgaccgtgtgtgtatcgaccacacatcaccatcatcac

5	CAR22-12 раствори- мый scFV AA	271	malpvtalllplalllhaarpevqlqqsgpglvkpsqtlsltcasigdsvlssndtwnwirqpsrglewlgtryhrstwyddyassvrgvrsinvdtsk nqysqlnnavtpedtgvyycardrlqdgnswsdafdvwgqgtmvtvssgggsgggsgggsggsqsaltqpasasgpgqsvtictgtssdvvg ynyvswyqqhpgkapklmiydvsnrpsgvsnrfsksngntasltisglqaeadyycssytssstlyvfgtqgtlvtlshhhhhhh
	CAR22-12 полный AA	272	malpvtalllplalllhaarpevqlqqsgpglvkpsqtlsltcasigdsvlssndtwnwirqpsrglewlgtryhrstwyddyassvrgvrsinvdtsk nqysqlnnavtpedtgvyycardrlqdgnswsdafdvwgqgtmvtvssgggsgggsgggsggsqsaltqpasasgpgqsvtictgtssdvvg ynyvswyqqhpgkapklmiydvsnrpsgvsnrfsksngntasltisglqaeadyycssytssstlyvfgtqgtlvtltpaprrptptiasqp lslrpeacrpaaagavhtrglfacdiywaplagtcgvllslvitlyckrgrklllyifkqpfmrvpvtqteedgscrfpееееggcelrvkfsrsad apaykqggnqlynelnlgrrreydvldkrgrdpemggkprkrnpqeglynelqkdkmaeyseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdyda lhmqlppr
	CAR22-12 полный NT лентивирус	273	atggccctccctgtcacccgctgtcgttccgctggctcttctgtctccacgcccgtcggcccgaagtgcagctgcagcagagcgaccgggctggc aaacctcccaaacctgtccctcacttgcgcgactctccggggaactccgtgctctcgaactccgacactgggaattcgccagagcccatgcagag ggcctggaatgctgctggaagaacctaccacgggtccactgtgtacgatgactacgcgagctcagtcgcggagcgtgtcgtattaacgtggacacct caagaaccagctacagcttgcactgaacgccgtgaccctcaggacaccggagtgactatgcccgggagatagctcagacggaacacagctgg tccgacgcttgcgtcgtgggacaggccacatggtcactgtgtctcgggtggcggggggtccggtggaggaggttgcagcggaggcggtctac agtcagactgacgcagccgcttccgttccggagccctggacagagcgtgaccatctgtgtaccgggacttccagcgtgtcggcggtatacaac tacgtgtcttgcgtacacacgacatccgggaagggccccaagctcatgatctacgacgtgtcaaacggcccagcgaggtgtccaatcgtcttccggc tccaggtcgggcaatactgctcgtgactatcagcggtctgaagccgaagatgagggcactattactgtctctctacacctgtctccacactcta cgtgttcggaaccggtactacgtgactgcttaccactaccacccagcaccgagccaccgccctcactcagcctcgtccagctgtcctc gcgtccggagcgatgtagaccgcagctggtggggcgtgcatacccggggttgcactcgcgtcgatatactatttggccctctggctgtgact tgcggggtcgtcgtcttctcactgtgatcacttcttactgtaagcggcgtcgaagaagctgctgtacatctttaaagcaaccttcatgagcgtgtgcaga ctactcaagaggagcggctgttcatgcccgtccagagaggagggcggcgtcggaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgtctcc agcctacaagcagggcgagaaacagcgtctacaacgaactcaatctgtcgtggagagaggaggtacgacgtcgtggacagagagggacggacc cagaatggcggaagccgcgcagaagaatccccaaaggcgtgtacaacgagctcacaagagataagatggcagaagcctatagcgagattg gtatgaagggggaacgcagaagaggcaaggccacgacggactgtaccagggactcagaccgccaccaaggacacctatgacgctctcatatgc aggccctccgctcgg
10	CAR22-12 полный NT лентивирус	273	
15	CAR22-13 scFv AA	274	qvqlqespglvkpsltsltctvsgssissyywgvirppgkglewigsiyysgstynpslksrvtisvdtksnqfslklssvtaadvayycar grmdtamaqiwwqgtmvtvssgdgsgggsgggsggnfmltqphsvsespgktvtpictgssgsfassyvqwyqrrpsapatviyednqrps gvprdfsgsvdssnsasltisglktedeavyyqsydgatwvfvgggtklvl
20	CAR22-13 scFv NT	275	caagtgcagctcagaatcaggtcccgccctcgtgaagcctccgaaacctctcccttactgtaccgtgtccgggggaagcatctcagcagctct attactggggatggatcagcgacgtcccgaaagggaactggatggatggctcactactactcgggtccacactacacacccgtcactgaagtc ccgctgacatctcgggtgataacctccaagaacctcagcgtgaagctgtccctcgtgactgcgcgacactccggtgtactactgcgcgggg tcggtgagacagcgatggtcagatttgggagacggcaccatggtcactgtgtctcgggagatggagcctcggggcgagatctggtggc gggggggtcgaactctgttaccacgacacactcgtgtcggaaagcccaggaagaccgtcaccatccctgactggaagcagcggttcgttc atcaagctacgtcagtggtgacgacaaagcccgacgctcggccaccgtcatatgagacatcagcgcgtccggcgtccggcgtccgagc cttcagcgatcgggtgactatctcaaacctccgctcctgacgatttccggtctgaaaacaggagcgaagccgtctactactccagctgtacgat ggcgccactgggtgttggaggaggcaccagctgaccgtgctg
25	CAR22-13 раствори- мый scFV NT	276	atggccctccctgtcacccgctgtcgttccgctggctcttctgtctccacgcccgtcggcccgaagtgcagctccaagaatcaggtcccgccctcgtga agccttccgaacacctctcccttactgtaccgtgtccgggggaagcatctcagcagctccttactggagatggatcagcgacgtcccggaagg actggagtggtggtcctactactactcgggtccactactacaacccgtcactgaagtcggcgtgacatctcgggtgatacctccaagaaccag ttcagcctgaagctgctcctcgtgactgcggccgacactccgtgtactactgcgcgggggtcggatggacacagcagtggtcagatttgggacag ggcaccatggtcactgtgtctccgggagtgaggctcggggggcggaggatcgtgtggcgggggtcgaacttcatgttaccacggcacactccg tgtcggaaagcccaggaagaccgtcaccatccctgactggaagcagcggttctgtcgtacatcagctcagctggtgactcagcagaagaccggc agcgtccggccaccgtcatatgaggacaatcagcgccgtccggcgtcggcggaccgcttcagcggatcgggtgactatctcaaacctccgctc cctgacgatttccggtctgaaaaccaggagcgaagccgtctactactccagctgtacgatggcgccactgggtgttggaggaggcaccagctgac cgtgctggatcgaccaccatcaccatcatc
30	CAR22-13 раствори- мый scFV AA	277	malpvtalllplalllhaarpqvqlqespglvkpsltsltctvsgssissyywgvirppgkglewigsiyysgstynpslksrvtisvdtksnq fslklssvtaadvayycargrmdtamaqiwwqgtmvtvssgdgsgggsgggsggnfmltqphsvsespgktvtpictgssgsfassyvqwyq rrpsapatviyednqrpsgvprdfsgsvdssnsasltisglktedeavyyqsydgatwvfvgggtklvtlshhhhhhh
35	CAR22-13 полный AA	278	malpvtalllplalllhaarpqvqlqespglvkpsltsltctvsgssissyywgvirppgkglewigsiyysgstynpslksrvtisvdtksnq fslklssvtaadvayycargrmdtamaqiwwqgtmvtvssgdgsgggsgggsggnfmltqphsvsespgktvtpictgssgsfassyvqwyq rrpsapatviyednqrpsgvprdfsgsvdssnsasltisglktedeavyyqsydgatwvfvgggtklvtltpaprrptptiasqplsrpear paaggavhtrglfacdiyiwaplagtcgvllslvitlyckrgrklllyifkqpfmrvpvtqteedgscrfpееееggcelrvkfsrsadapaykqg qnqlynelnlgrrreydvldkrgrdpemggkprkrnpqeglynelqkdkmaeyseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdydalhmqlap pr
40	CAR22-13 полный NT	279	atggccctccctgtcacccgctgtcgttccgctggctcttctgtctccacgcccgtcggcccgaagtgcagctccaagaatcaggtcccgccctcgtga agccttccgaacacctctcccttactgtaccgtgtccgggggaagcatctcagcagctccttactggagatggatcagcgacgtcccggaagg actggagtggtggtcctactactactcgggtccactactacaacccgtcactgaagtcggcgtgacatctcgggtgatacctccaagaaccag ttcagcctgaagctgtccctcgtgactgccgacactgcgtgtactactgcgcgggggtcggatggacacagcagtggtcagatttgggacag ggcaccatggtcactgtgtctcgggagtgaggctcggggggcggaggatcgtgtggcgggggtcgaacttcatgttaccacggcacactccg tgtcggaaagcccaggaagaccgtcaccatccctgactggaagcagcggttcgttcgacatcagctacgtcagtggtaccagcaagaccggc agcgtccggccaccgtcatatgaggacaatcagcgccgtccggcgtcggcgaaccgttcagcagctgtgtgactatctcaaacctccgctc cctgacgatttccggtctgaaaaccaggagcgaagccgtctactactccagctgtacgatggcgccactgggtgttggaggaggcaccagctgac cgtgctggatcgaccaccatcaccatcatc
45	CAR22-14 scFv AA	280	qvqlvqsaevkkpgasvksvcasgytfslyymhwrqapgglewmginpsgestsyqkfqrvtmtrdsttysmelssrsedtavy ycardldvslidwqgtmvtvssgggsgggsgggsggsqsaltqpasvsgpsqsitiscsgtssdvgyynvswyqqypgkapklmiydvnn rpsgvsvrfsksngntasltisglqaeadyycssytssstlffgagtkvtvl
45	CAR22-14 scFv NT	281	caagtgcactgttcacagcggagcagaagtcagaacaccaggagcaagcgtgaaggtgtcctcgaagcgtcaggtacactttcacctcctactat atgcactgggtccgacggccctggacaagccgtggaatggatgggtatcatcaacccgtccggtggagaccagctacgccagaagttcag gaagagtgaacatgactcggacacttcaactcagcgtgtacatgagctgtcctcctcggcgtcggaggaaccggcgtgtactactcgcggag gatctcgtgtgtccttgacatttgggacaggcaccatggtcaccgtgtcctccggggggggcggatcagcgggcgagggttcaggggcg ggctccagctccgctgactacggcgtacgtgtccggtcgcgggagagacattaccatctcgtcgtcgggtaccagctcgcagctggag gctataactcgtcgtggtaccagcagatccccgaaagccccaagctgatgatctacgagctgaacactgcctctgggtgtcctcctcgttc tccgggtcaagagcggaaacaccgctccctgacatctcgggactccaagctgaggtgaagccgactactactgttcgactacactcctcctc

[illegible]

	CAR22-16 scFv AA	292	evqlvesgaevkpkpgasvkvskasgytftsyyhmwvrrqapggglewmgiiinpsggstsyakfkqgrvtrmttrdststaymelsslrdsedtavvy careagvvavdywgqgtlvtvssgggsgggsgggsgggsgsalsaltqpasvsgspgqstisctgtssdvgsyqyqhpgkapklmiydvsn rpsgvsnrfsksksgntasltisglqaeadyycssytssstvwfvgggtkltlv
5	CAR22-16 scFv NT	293	gaagtgaactcgtcgaatctggagcgggaagtcaagaagcctggagcaagcgtgaaagtgtctgttaaagcgtccggttacaccttactctgtattaca tgactgtgggtccgccaagctccgggacagggactggaatggatgggcatcatcaacctagcggagagtgactctacgcccaaaagtccaggg cagagtgaacctgaccgggacaccagacatcaactgctacatggagctgtcatctagggtccgaggtaccgccgtgtactattgcgccgcg aggccggctgtgtgctgcctgactgtgggacagggcactctgtgaccgtgtcatcgggagggcggtctccggggggggagggtcgggggg cggaggtctccagctccgactgacgagccggcttcgtgtctgtgttcggcggagagtcacatcaccatttctgactggaaccagcagcgactgtg gcggttacaactacgtgtcatggtaccagcagatcccggaagggcccaaaagcttatgatctacgacgtgtccaatcgccgtcggcggtcagcaacc ggtctcgggctccaagtcgggaacactgccagcctgaccattagcgggctgcagggcgagggagcaggtactactgtctctctacattctct cctcgactgggtgttgggtggagccaccaagtgtactgtctg
10	CAR22-16 раствори- мый scFV NT	294	atggccctccctgtcaccgccctgtgcttcctggtcttctgtctccacgccgctcggcccgaagtgaactcgtcgaatctggagcgggaagtcaaga agcctggagcaagcgtgaaagtgtctgttaaagcgtccggttacaccttactctgtattacatgactgggtccgccaagctccgggacagggactg aatggatgggcatcatcaaccttagcggagagatcgactctacgcccaaaagtccagggcagagtgaactgaccgggacaccagcacataac tgctacatggagctgtcatctagggttcgggataccgccgtgtactattgcggccgagggcggtgtgctggtccgtgtgcttgggacagg gcactctcgtgacctgtcatcgggagcgccggttcggggggggagggtcggggggcgagggtcccaagtcgcactgacgcagccggtctcc gtgtctgttcggcggagacatcaccatttctgactggaaccagcagcgactgtggcggttacaactacgtgtcatggtaccagcagatcccg gaaagggcccaaaagcttatgatctacgacgtgtccaatcgccgtcggcggtcagcaaccgggttctccgctcgaagtcgggaactgtccagcctg accattagcgggctgcagccgaggaagcggtactactgtctctctacattctctcctcgactgggtgttgggtggagccaccaagtgtactg tgctgggatgcaccacatcatcatcatcac
15	CAR22-16 раствори- мый scFV AA	295	malpvtalllplalllhaarpevqlvesgaevkpkpgasvkvskasgytftsyyhmwvrrqapggglewmgiiinpsggstsyakfkqgrvtrmttrdt ststaymelsslrdsedtavvyvavdywgqgtlvtvssgggsgggsgggsggsalsaltqpasvsgspgqstisctgtssdvgsyqyqhpgkapklmiydvsn rpsgvsnrfsksksgntasltisglqaeadyycssytssstvwfvgggtklvlglshhhhhhhh
	CAR22-16 полный AA	296	malpvtalllplalllhaarpevqlvesgaevkpkpgasvkvskasgytftsyyhmwvrrqapggglewmgiiinpsggstsyakfkqgrvtrmttrdt ststaymelsslrdsedtavvyvavdywgqgtlvtvssgggsgggsgggsggsalsaltqpasvsgspgqstisctgtssdvgsyqyqhpgkapklmiydvsn rpsgvsnrfsksksgntasltisglqaeadyycssytssstvwfvgggtklvltptrpaptiasqplslrpeac rpaagvavtrgldfacdiyiwaplagctgvlislvtlyckrgrkkllylfkqpfmrpvqtqdegscelrfveeeggcclrvkfsrsadapaykqg qnqlnelnlgrreedyldkrrgrdpemggkprkrnpqeglynelqkdkmaeyseigmkgerrrgkghdglyqglstatktdyldahmqalp pr
20	CAR22-16 полный NT	297	atggccctccctgtcaccgccctgtgcttcctggtcttctgtctccacgccgctcggcccgaagtgaactcgtcgaatctggagcgggaagtcaaga agcctggagcaagcgtgaaagtgtctgttaaagcgtccggttacaccttactctgtattacatgactgggtccgccaagctccgggacagggactg aatggatgggcatcatcaaccttagcggagagatcgactctacgcccaaaagtccagggcagagtgaactgaccgggacaccagcacataac tgctacatggagctgtcatctagggttcgggataccgccgtgtactattgcggccgagggcggtgtgtggtccgtgactactgggacagg gcactctcgtgacctgtcatcgggagcgccggttcggggggggagggtcggggggcgagggtcccaagtcgcactgacgcagccggtctcc gtgtctgttcggcggagacatcaccatttctgactggaaccagcagcgactgtggcggttacaactacgtgtcatggtaccagcagatcccg gaaagggcccaaaagcttatgatctacgacgtgtccaatcgccgtcggcggtcagcaaccgggttctccggtccaagtcgggaactgtccagcctg accattagcgggctgcagccgaggaagcggtactactgtctctctacattctctcctcgactgggtgttgggtggagccaccaagtgtactg tgctgaccactaccagcagggcagccaccaccggcgtctaccatcgccctccagcgtctgtcgtcgtccggagcagctgtagaccgcagct gggtggggcggtgcataccgggggtctgacttcgctgcgtatctacatttggggcccttggctgtcgtcgggtcctgtctgttctactcgtgatc actcttactgttaagcggctcggaagaagctgctgtatcatcttaagcaacccttcatgagggctgtgcagactactcaagagaggagcggctgtcatg ccggttccagagaggaggaagcggtcgcgaactcgcgtgaaattcagccgagcgcagatgtccagcctacaagcagggggcagaaccagc tctacaacgaactcaatctgtgtcggagagggagtgacagctgtgcacaagcggagagggagcgggacccagaaatggcgcggaagccgcgcaga aagaatcccaagaggcctgtacaacgagctcacaaggaatagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaaaggggagcgcagaagaggc aaaggccacgacggactgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacatgatgacgtcttcatgacggccctgcgcctcgg
25	CAR22-16 полный NT	297	atggccctccctgtcaccgccctgtgcttcctggtcttctgtctccacgccgctcggcccgaagtgaactcgtcgaatctggagcgggaagtcaaga agcctggagcaagcgtgaaagtgtctgttaaagcgtccggttacaccttactctgtattacatgactgggtccgccaagctccgggacagggactg aatggatgggcatcatcaaccttagcggagagatcgactctacgcccaaaagtccagggcagagtgaactgaccgggacaccagcacataac tgctacatggagctgtcatctagggttcgggataccgccgtgtactattgcggccgagggcggtgtgtggtccgtgactactgggacagg gcactctcgtgacctgtcatcgggagcgccggttcggggggggagggtcggggggcgagggtcccaagtcgcactgacgcagccggtctcc gtgtctgttcggcggagacatcaccatttctgactggaaccagcagcgactgtggcggttacaactacgtgtcatggtaccagcagatcccg gaaagggcccaaaagcttatgatctacgacgtgtccaatcgccgtcggcggtcagcaaccgggttctccggtccaagtcgggaactgtccagcctg accattagcgggctgcagccgaggaagcggtactactgtctctctacattctctcctcgactgggtgttgggtggagccaccaagtgtactg tgctgaccactaccagcagggcagccaccaccggcgtctaccatcgccctccagcgtctgtcgtcgtccggagcagctgtagaccgcagct gggtggggcggtgcataccgggggtctgacttcgctgcgtatctacatttggggcccttggctgtcgtcgggtcctgtctgttctactcgtgatc actcttactgttaagcggctcggaagaagctgctgtatcatcttaagcaacccttcatgagggctgtgcagactactcaagagaggagcggctgtcatg ccggttccagagaggaggaagcggtcgcgaactcgcgtgaaattcagccgagcgcagatgtccagcctacaagcagggggcagaaccagc tctacaacgaactcaatctgtgtcggagagggagtgacagctgtgcacaagcggagagggagcgggacccagaaatggcgcggaagccgcgcaga aagaatcccaagaggcctgtacaacgagctcacaaggaatagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaaaggggagcgcagaagaggc aaaggccacgacggactgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacatgatgacgtcttcatgacggccctgcgcctcgg
30	CAR22-17 scFv AA	298	qvqlvqsgggvvpqgrslrscasgftfsyamswwrqpapkgglewvsaisgsggstyyadsvkgrftisrdnsntlylqmnsiraedtavvy akeplfvgveedvdywgqgtlvtvssgggsgggsgggsggsdvmvtqspslspvtgpepasiscrssqslagngnyldwylkpgqspqlliy lgsnrasgvpdrfsgsgtdfltkisrveadvgyycmqalqnlplfvgggtkleikr
	CAR22-17 scFv NT	299	caagtgcagtgtgtccagagcggaggaggtgtgtcaaccgggaagatcattgaggtctcatgtgtcgaagcggattcacttctcgaactacgca atgtcctgtgtgcccagggccctggaaaggactggaatgggtgtccgcatctcgggtccggcgatcaactgactacggcactcgtgaaagg gcccgttactatttcaagagacaactcaagaactctgtacttcaaatgaactctctgcccggcagagacaccgcccgtgtactactgcgcgaagga gcccgtgttcggcgtgtgtgaggaagatgtgactactggggccagggcactctgtcaccgtgtcctccggcggtgtgaggaagcgtgagc cagcgggggtgtgtgctccgacgtgtgatgaccagtcgcccctgtccctgcccgtgaccctggggaaaccggccttacttctccgggtccagcc agtcgtctgtgctgaaacgacacaattacttgattgtatctgcaaaagcgtggcgactcaccgagctgctgatctacctcggaaacgaaccggg cgctccgggtgtccgagcgggttctccgggtccggagcggcaccgacttaccctgaaatctcaggggtggagggccgaagatgtcggagtgtactat tgcatgcagcgcttcagaaccactcacttccggggcggtactaagcttggaatcaagcgc
35	CAR22-17 раствори- мый scFV NT	300	atggccctccctgtcaccgccctgtgcttcctggtcttctgtctccacgccgctcggcccgaagtgcagtgtgtccagagcggaggaggagtggtg caaccgggaagatcattgaggtctcatgtgtcgaagcggattcacttctcgaactacgcaatgtcctgggtgcgccagggcccttgaaaggagactg gaatgggtgtccgcatctcgggtccggcgatcaactgactacggcactcctggaagggcggttactatttcaagagacaactcaagaacactc tgtacttcaaatgaactctctcggggcaggagaccggcgtgtactactgcggaaggagccgctgttcggcggtgtgtgaggaagatgtggactac tggggccagggcactctcgtcaccgtgtcctccggcggtgtgagatcgggagggcggagcagcgggggtgtgtgctcgcagctgtgatgacca gtcggccctgtccctgcccgtgaccctggggaaccggcctcatttctgcccgtccagcagctgctgtgctggaagcggagacacaattacttgat tggtatctgcaaaagcctggggcagtcaccgcagctgctgatctactcggaaagcaaccggcgctccgggtgtccggagcgggttctccggtccgggag cggcaccgacttaccctgaaatctcaggggtgtgagggcgaagatgtcggagtgtactattgcatcgagcggcgttcagaaccactcacttccggggg cggtactaagctggaatcaagcgcggatcgaccacatcatcatcatcac
40	CAR22-17 раствори- мый scFV AA	301	malpvtalllplalllhaarpvqlvqsgggvvpqgrslrscasgftfsyamswwrqpapkgglewvsaisgsggstyyadsvkgrftisrdnskn tlylqmnsiraedtavvyakeplfvgveedvdywgqgtlvtvssgggsgggsgggsggsdvmvtqspslspvtgpepasiscrssqslagngn nyldwylkpgqspqlliyglsnrasgvpdrfsgsgtdfltkisrveadvgyycmqalqnlplfvgggtkleikr
45	CAR22-17 полный AA	302	malpvtalllplalllhaarpvqlvqsgggvvpqgrslrscasgftfsyamswwrqpapkgglewvsaisgsggstyyadsvkgrftisrdnskn tlylqmnsiraedtavvyakeplfvgveedvdywgqgtlvtvssgggsgggsgggsggsdvmvtqspslspvtgpepasiscrssqslagngn nyldwylkpgqspqlliyglsnrasgvpdrfsgsgtdfltkisrveadvgyycmqalqnlplfvgggtkleikr
	CAR22-17 полный NT	303	atggccctccctgtcaccgccctgtgcttcctggtcttctgtctccacgccgctcggcccgaagtgcagtgtgtccagagcggaggaggagtggtg caaccgggaagatcattgaggtctcatgtgtcgaagcggattcacttctcgaactacgcaatgtcctgggtgcgccagggcccttgaaaggagactg gaatgggtgtccgcatctcgggtccggcgatcaactgactacggcactcgtgaaggcgccgttactatttcaagagacaactcaagaacactc tgtacttcaaatgaactctctcggggcaggagaccggcgtgtactactgcggaaggagccgctgttcggcggtgtgtgaggaagatgtggactac tgtacttcaaatgaactctctcggggccaggagaccggcgtgtactactgcggaaggagccgctgttcggcggtgtgtgaggaagatgtggactac tggggccagggcactctcgtcaccgtgtcctccggcggtgtgagatcgggagggcggagcagcgggggtgtgtgctccgacgtgtgatgacca

5

			gtcgccccctgtccctgccctgacccctggggaaccggcctccatttctgcccgtccagccagctcgtctgctgctggaacggacacaattacctgat tggatctgcataaagccctgggcagtcacccgagctgctgatctacctgggaagcaaccggcgctccgggtgcccggagccggttctccgggtccggag cggcaccgacttcaccctgaaaatctcgaggggtggagccgaagatgtcggaggtgtactattgcatcgaggcgttcacagaaccactactttccggggg cggtaactaagctggaaatcaagcgcaccactaccccagcaccgagggccaccaccccggtctctaccactgctctccagcctctgtcctcgtctccg aggcatgtagaccggcagctgtgtggggccgtgcatacccggggtcttgacttcgctgcgtatcatttccgtgctgacgaacgcgagagcgggaccaaat cctgctgttttcactcgtgatcacttttactgtaagcgcgggtcgggaagaagctgctgtacatctttaagcaaccttcatgaggcctgtgcagactactcaa gaggaggagcggtgtttcatccggttccagaggaggagggaaggcggtcgcgaactgcgcgtgaaftcagccgcagcgcagatgtctccagcctac aagcaggggcgagaaccagctctacaacgaactcaatcttgttcggagagaggagtacgacgtctgcgcgaacgcgagagcgggaccggaacaaat ggcgggggaagccgcgcagaagaatcccaagaggggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaa aggggaacgcagaagaggcaaggccacgacggactgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgtctcttcatgcagggccc tgccgctcgg
CAR22-18 scFv AA	304	qvqlvqsgaevkpgasvkvscasgytftsyyymhwvrqapgqglewmgiinpsggstsyaqkfqrvtmtrdststvmelssrsedtavy ycargsgslgdafdiwqgtmvtvssgggsgggsgggsgsalsaltqpasvsgspgqsisitctgsssdvgyynyvswyqqhpgkapklmiye vsnrpsvsnrfsksksgntasltisglqaedeadyycssysstslvfgtgktvtvl	
CAR22-18 scFv NT	305	caagtccaactctgccaaaaggcggagctgaagtcaagaagcctggagcgtcagtgaaagtgtcctgcaaggcctccggctacacgtttacttctactaca tgcatlgtgggtcggcagggcccccaggtcgaagactggaatggaatggcgcattaaaccttccgggggtccacactgtatgcccagaagtgtccagggc agagtgaactgacccgcgacacctccactcactgtgtacatggaactgtccagcctgaggtctggaagacactgcgtgtgtactactgtgcgcgggt agcggatcactggcgatgcttgcacatctggggccagcgggaactatgttcaccgtgttccctccgggggagggggcctgggtggaggaggttcaggc ggaggaggctcccgagcgcattgacacagcccgttcgggtgccggctccccgggacagatccattaccatctcgtgcaccggaagctcaagcgatgt cggagggttacaactactgtgtcgtgtatcagcagcaccgggaaaggcccccagctcatgatctacgaagtgtccaatcggccgtccgggtgtcga accggttcaacggttccaagtcgggcaacactgcccagcctgaccatcagcgggctgcaggcgaggacgagccgactactactgtcctcctgtacac ctcctcctcaacctgtgtgttcggcactggaactaagtgtaccgtgctt	
CAR22-18 раствори- мый scFV NT	306	atggccctccctgtcaccgccccgtgcttccgtggctcttctgtctcacgcgcgtcggccccaaagtcgaactgtccaaaaggcggagctgaagtcaaga agcctggagcgtcagtgaaagtgtcctgcaaggcctccggctacacgtttacttctactacatgcattgggtgcggcaggccccaggtcaaggactgg aatggatgggcatcattaaaccttccgggggtccacctcgtatgcgcagaagtccagggcagagtgaccatgaccgcgacacctccactccactg tgtacatggaactgtccagcctgaggtctgaggacactgccgtgtactactgtgcgcgcgtgtagcgcctgagccttggggcgtccttcgacatctggggcc agggaactatgtcaccgtgtcctccgggggaggggggtcgggtggaggaggttcaggcgggagaggtcctccagagcgcattgacacagcccgtt cgggtgtccggctccccgggacgtccattaccatctcgtgcaccgggaagctcaagcgatgtcggagggttacaactacgtgtcgtgtatcagcagcacc cgggaaaggccccaaagctcatgatctacgaagtgtccaatcggccgtccgggtgtcgaaccgggttcagcgggttccaagctcgggcaacactgcag cctgacctcagcgggctcaggccgaggacgagggcgactactactgtcctcgtacacctcctcctcaacctgtgtgttcggcactggaactaagggt caccgtgcttggatcgaccacctacacctatcatcatc	
CAR22-18 раствори- мый scFV AA	307	malpvtallplallhaarpqvqlvqsgaevkpgasvkvscasgytftsyyymhwvrqapgqglewmgiinpsggstsyaqkfqrvtmtrdt ststvmelssrsedtavyycargsgslgdafdiwqgtmvtvssgggsgggsgggsgsalsaltqpasvsgspgqsisitctgsssdvgyynyv swyqqhpgkapklmiyevsnrpsvsnrfsksksgntasltisglqaedeadyycssysstslvfgtgktvtvlghshhhhhh	
CAR22-18 полный AA	308	malpvtallplallhaarpqvqlvqsgaevkpgasvkvscasgytftsyyymhwvrqapgqglewmgiinpsggstsyaqkfqrvtmtrdt ststvmelssrsedtavyycargsgslgdafdiwqgtmvtvssgggsgggsgggsgsalsaltqpasvsgspgqsisitctgsssdvgyynyv swyqqhpgkapklmiyevsnrpsvsnrfsksksgntasltisglqaedeadyycssysstslvfgtgktvtvltpaprpptpapiasqplslrpe acraagayvhtrgldfacdiywplagtcgvllslvitlyckrgrkllyifkqpfmrpvqtqeedgscrfpeeeegccclrvkfsrsadapayk qgqnqlynelnlrreedyldkrgrdpemggkprkrnpqeglynelqkdkmaeyseigmkerrrgkghdglyqlstatkdydalhmq alppr	
CAR22-18 полный NT	309	atggccctccctgtcaccgccccgtgcttccgtggctcttctgtctcacgcgcgtcggccccaaagtcgaactgtccaaaaggcggagctgaagtcaaga agcctggagcgtcagtgaaagtgtcctgcaaggcctccggctacacgtttacttctactacatgcattgggtgcggcaggccccaggtcaaggactgg aatggatgggcatcattaaaccttccgggggtccacctcgtatgcgcagaagtccagggcagagtgaccatgaccgcgacacctccactccactg tgtacatggaactgtccagcctgaggtctgaggacactgccgtgtactactgtgcgcgcgttagcggatcactggcgatgcttccgacatctggggcc agggaactatgtcaccgtgtcctccgggggaggggggtcgggtggaggaggttcaggcggaggaggtcctccagagcgcattgacacagcccgtt cgggtgtccggctccccgggacactcattaccatctcgtgcaccggaaagctcaagcgatgtcggagggttacaactacgtgtcgtgtatcagcagcacc cgggaaaggccccaaagctcatgatctacgaagtgtccaatcggccgtccgggtgtcgaaccgggttcagcgggttccaagctcgggcaacactgcag cctgacctcagcgggctgcagccgagagcagggcgactactactgtcctcgtacacctcctcctcaacctgtgtgttcggcactggaactaagggt caccgtgttaccactaccccgaccaggcgaccaccccggtcctaccatgcctccagcctcgttctcctcgttcggcaggcctatgagaccgc cagctgtgtggggcctgtcatalccggggtcttgacttcgctcgtatctacatttggccctctggtgctgtacttgcgggggtcgtgtcgttcttactcgt tgtatcacttttactgtaagcgcggctcggaaagcgtcgtgtacatctttaagcaaccttcatgaggcctgtgcagactactcaagaggaggagcggctgt tcattgcgggttccagaggaggagggaaggcggtcgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgcttcagcctacaagcaggggcagaac cagctctacaacgaactcaatcttggctggagagaggagtacgacgtgcttgacaagcgcgagagagcgaagaaatggcgcggaagccgcg cagaagaatcccaagagggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaagggggaacgcagaag aggcaaggccacgacggactgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgtccttcatatgcaggccctcgcgcctcgg	
CAR22-19 scFv AA	310	qvqlvqsgaevkpgasvkvscasgytftsyyymhwvrqapgqglewmgiinpsggstsyaqkfqrvtmtrdststvmelssrsedtavy ycardfgelsgafdiwqgtmvtvssgggsgggsgggsgsalsaltqpasvsgspgqsisitctgsssdvgyynyvswyqqhpgkapklmiyd vsnrpsvsnrfsksksgntasltisglqaedeadyycssyasstslvfeggtkvtvl	
CAR22-19 scFv NT	311	caagtccaactgtccagtcgggtgcagaagtcaagaaccggagcctccgtgaaagtgtcctgcaaggcctccggctacacgttacttactacatc atgcactgggtcgcgccagcgcccggacaggactggagtggatgggcatcatcaaccttccggcgctcgaactcctacgccaaaagtccagg gaagagtgacaatgaccaggagatactcaaccagcactgtctacatggaactgtcaggttgcggctccgaggacactgccgtgtactattgcctcggga cgggttccggggagctgtccggggccttggacatctggggccaggggactatggtgaccgtgtcctcggggcaggcgccgagcggagaggaggttc gggaggcgggaggaagccagtcagcactgaccacagcagcctcgggtgccgggagccggggccagagcatcatttctgtaccgggaccttccctcc gacgtggagggggtacaattactgtcatggtatcaacagcatccgggaaaggcgccgaagctgatgatctacgaggtgtcgaaccgccctagcggagt gtccaaccgggttccgggttgaagtccgggaacaccgcgagcctgaccattagcggactcaggcaggatgaagccgactactactgtcctccta cgcttcatcgtccacctgtgttccgtgtgtggtggcaccaggctcactgctt	
CAR22-19 раство- рный scFV NT	312	atggccctccctgtcaccgccccgtgcttccgtggctcttctgtctcacgcgcgtcggccccaaagtcgaactgtccagctccgggtgcagaagtcaaga aaccggagcctcgtgaaagtgtcctgcaaggcctccggctacacgttacttactacatgcactgggtccgccagcgcccggcagaggaggtg gagtggatgggcatcatcaaccttccggcgctcgaactcctacgccaaaagtccagggaagagtgacaatgaccaggagatactcaaccagcact tgtctacatggaactgtctagcttgcggcttggacacactgctgtactattgctcgtccgagcgttccgggagcgttgcgggcttggacttggg ggcaggggactatggtgacctgttctcggggcaggcggcagcggaggaggaggttcgggagcgggaggaagcagtcagcactgaccagcc agcctcgggttcgggagccggggccagagcatcactatttctgtaccgggaccttccctccgacgtggggagggtacaattactgtcatggtatcaaca gcatccgggaaaggccggaagctgatgatctacgacgtgtcgaaccgccctagcggagtgtccaaccgggttccgggttcgaagtcgggaacacc cgagcctgacattagcggactcagccgaggatgaagccgactactactgtcctcctacgcttcatcgtccacctgtgttccgtgtggtggcaccac aggtcaccgtgcttggatcgaccacctacacctatcatcatc	
CAR22-19 раствори- мый scFV AA	313	malpvtallplallhaarpqvqlvqsgaevkpgasvkvscasgytftsyyymhwvrqapgqglewmgiinpsggstsyaqkfqrvtmtrdt ststvmelssrsedtavyycardfgelsgafdiwqgtmvtvssgggsgggsgggsgsalsaltqpasvsgspgqsisitctgsssdvgyynyv swyqqhpgkapklmiydvsnrpsvsnrfsksksgntasltisglqaedeadyycssyasstslvfeggtkvtvlghshhhhhh	

5	CAR22-19 полный AA	314	malpvtalllplalllhaarpqvqlvqsgaevkkgasvkvskasgytftsyyhmwvrqapggglewmgiinpsggstsyaqkfqrvtmtrdtststvmelssrsedtavyycardfgelsafdiwqgtmvtvssgggsgggsgggsgggsgsalsltisglqadeadyycssyassstlvfgggtktvltltpaprpptpaptiasqplsrp eacrpaagavhtrglfdacdiyiwaplagtcgvllslvltlyckrgrklllyfkipfmrpvqtqeedgcscrpfseeeggcelrvkfsrsadapay kqgqnqllynelnlgrreedydldkrrgrdpemggkprkrnpqeglynelqkdkmaeyseigmgerrrgkghdglyqglstatktdydlahm qalppr
	CAR22-19 полный NT	315	atggccctccctgtcacccgctgtgcttccgtggtcttctgtctccacgcccgtcggcccaagtgcacactgtccagtcgggtgcagaagtcaaga aaccggagcctcctgtgaaagtgtcctgcaagcctccggtacacgttcaactacatgcactgggtgccagggccgcccggagcaggactg gagtgagtgaggcatcatcaacccctccggcggtcgacctctacgcccacaaagtccagggaagagtacaatgaccaggagatacttaaccagcac tgtctacatggaactgtctagcttgcggtccgaggacactgcccgtgtactattgcgtcgggacgggttccggggagctgtccgggctttgacatctggg gcccaggagactatggtgacctgtctcggcgaggcgccgacgaggagaggaggttcggggagcgagggaagccagctgacactgaccagcc agcctcgggtgtccgggagcccggcgagagcatcactatttctgtaccgggacctctccgacgtgaggaggttacaattacgtgtcatgttatcaaca gcatccgggaaaggcgccgaagctgatgtactacgacgtgtcgaaccgcccagtcggaagtgtcacaaccggttccggttcgaagtcggggaacacc gcgagcctgaccattagcggactccaggccggagatgaagccgactactactgtctctcctacgttccatgttcacacctgtgttgcgtgtggccacca aggtcaccgtgtcttaccactaccggcagccagggccaccccggtcctaccatgcctccagcctctgtccctgcgtcggaggcatgtagac ccgacgtggtggggccgtgcataccgggggtcttgacttgcctgcgatatctacatttgggccccttggctgtgtacttgcgggttctgtctgttccac tcgtgatcacttcttactgaagcggcgtcgggaagagctgtgtacatctttaaagcaacccttcatgagcctgtgcagactactcaagaggagagcgcc tgttcatgccggttcccagaggagggaagcgccgtcgaactgcgcgtgaaattcagccgacgagcagatgtccagcctcaagcaggggcgag aaccagcttacaacgaactcaatctgtgtcggagagaggagtacgacgtgtcggacaagcgaggagagcggaccagaatggcggggaagcc gcgcagaagaatccccaagaggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagcctatagcagagattgtgatgaaggggagacgag aagaggcaaggccacgacggactgtaccaggactcagcaccgccaccaaggacacatgatgcgtcttcatagcaggccctgcgcctcgg
10	CAR22-20 scFv AA	316	evqlvesgaevkkgasvkvskasgytftsyyhmwvrqapggglewmgiinpsggstsyaqkfqrvtmtrdtststvmelssrsedtavy ycargpiggsgscldywgqgtlvsvssgggsgggsgggsgsalsltisglqadeadyycssytsstldfgtgktvltl
	CAR22-20 scFv NT	317	gaagtgcacactgtcgaatcaggagcagaagtcaagaacccaggagcctcctgaaagtgcagtcgaagcctcgggtacactttcacttactactac atgcattgggtgcgccagcccccggccagggagtgaaatggatgggcatcatcaatccctcggaaggttccactgacgcgcagaagttccagg gaagagtgaactgaccagagacacctcgaactcagcgggtgtacatggagctgagctccctgaggagcgaggacactgcccgtgtactactgcgccg gggcccgatcgatgcagcggggggtcgtgtcgtgacttgcggcgaggcagcactgtgacgtgtccagcggggcggtgtgtacgcgaggag ggggatcgggcggtggaggtacgcggcctgcggcgaaccggcggtacgtgtgtgatccacccggagacacttccgtcgtcggagcgaac caactcggacgtggcgctacaactacgtgtcatgtgtaccagcagcaccggggaagcctctaagctgatgatctacgaggtgtcctatcgccctag cgggtgcagcaaccggttccggtcctcaagtcggcaacactgcttcccttaccatttccgggttcgaagccgaggagcaggccgattactactgttct cctataccacttcatccactggaacttggaaaccggcaccagggtcaccgtgtcgt
20	CAR22-20 раствори- мый scFV NT	318	atggccctccctgtcacccgctgtgcttccgtggtcttctgtctccacgcccgtcggcccgaagtgcacactgtcgaatcaggagcagaagtcaaga aaccaggagcctcctggaagtgcagtcgaagcctcgggtcacttctactacatgcattgggttccactgacgcgcagaagttccagggaagagtga gaatggatgggcatcatcaatccctcgggaggttccactagctacgcgcagaagttccagggaagagtgaacatgaccagagacacctcgaactcga ggtgtacatggagctgagctccctgaggagcagggacactgcccgtgtactactgcgccggggccgatcgatgcagcggggggtcctgtctgat tactggggccaggccacactggtgacctgtgtcctcagcggggcggtgtgtagcgaggagggggatggcggttgcgaagatcgagtcgccctgac ccaaccggcgtacgtgtgtgatcaccggagacgtcattaccatctcctgcaccggaaccaactcgagcgtggcgctacataactacgtgtcatgta ccagcagcaccggcggaaggtcctgaagctgatgatctacgaggtgtcctatcgccctagcgtgtcagcaaccgggttccggcgtccaaagtcgcga acactgcttcccttaccatttccgggttgaagccgaggagcaggccgattactactgttctcctataccacttaccacccctggacttggaaaccggca ccaaggtcacctgctggatcgaccacccatcaccatcatcatc
25	CAR22-20 раствори- мый scFV AA	319	malpvtalllplalllhaarpevqlvesgaevkkgasvkvskasgytftsyyhmwvrqapggglewmgiinpsggstsyaqkfqrvtmtrdtststvmelssrsedtavyycargpiggsgscldywgqgtlvsvssgggsgggsgggsgsalsltisglqadeadyycssytsstldfgtgktvltlvgshhhhhhhh
	CAR22-20 полный AA	320	malpvtalllplalllhaarpevqlvesgaevkkgasvkvskasgytftsyyhmwvrqapggglewmgiinpsggstsyaqkfqrvtmtrdtststvmelssrsedtavyycargpiggsgscldywgqgtlvsvssgggsgggsgggsgsalsltisglqadeadyycssytsstldfgtgktvltltpaprpptpaptiasqplsrp eacrpaagavhtrglfdacdiyiwaplagtcgvllslvltlyckrgrklllyfkipfmrpvqtqeedgcscrpfseeeggcelrvkfsrsadapay kqgqnqllynelnlgrreedydldkrrgrdpemggkprkrnpqeglynelqkdkmaeyseigmgerrrgkghdglyqglstatktdydlahm qalppr
35	CAR22-20 полный NT	321	atggccctccctgtcacccgctgtgcttccgtggtcttctgtctccacgcccgtcggcccgaagtgcacactgtcgaatcaggagcagaagtcaaga aaccaggagcctcctgtgaaagtgcagtcgaagcctcggggtacacttctactacatgcattgggtgcgccagggcccccggcgaggactg gaatggatgggcatcatcaatccctcgggaggttccactagctacgcgcagaagttccagggaagagtgaacatgaccagagacacctcgaactcga ggtgtacatggagctgagctccctgaggagcagggacactgcccgtgtactactgcgccggggccgatcgatgcagcggggggtcctgtctgat tactggggccaggccacactggtgacctgttccagcggggcggtgtgtagcgaggagggggatggcggttgcgaagatcgagtcgccctgac ccaaccggcgtacgtgtgtgatcaccggagacgtcattaccatctcctgcaccggaaccaactcgagcgtggcgctacaaactacgtgtcatgta ccagcagcaccggcggaaggtcctgaagctgatgatctacgaggtgtcctatcgccctagcgtgtcagcaaccgggttccggcgtccaaagtcggga acactgcttcccttaccatttccgggttgaagccgaggagcaggccgattactactgttctcctataccacttaccacccctggacttggaaaccggca ccaaggtcacctgctggatcgaccacccatcaccatcatcatc
40	CAR22-21 scFv AA	322	qvqlvqsgaevkkgasvkvskasgytftsyyhmwvrqapggglewmgiinpsggstsyaqkfqrvtmtrdtststvmelssrsedtavy ycargsydygdafdiwqgtlvsvssgggsgggsgggsgsalsltisglqadeadyycssytsstlvfgggtklv
	CAR22-21 scFv NT	323	caagtgcacactgtcagtcggcgtcgaagaatcaagaacccggagcctcctgaaagtgtcgtcgaagcctcggggtacacttcaactcctactac atgcactgggtgcgccaggcgccggcgaggactgagtgatgggtatcatcaaccgtcggcgcggaagcactcgtacgcccaaaagtccagg ggagagtgaactgaccaggacacttcaaccagcaccgtgtacatggaactgtcaagcttgcgtccgagagactgcccgtactactgcgccgg ggatcgtacggagactacggcagcgttctgatactgggagagggcacaaccgtgacctgtctcctggcgagggggctcggcgaggaggg ctcaggttccggggagccagctccgactgactcagcagcgtcgtgagcgtgagcctggcgagctctacacacttctgactgacactggcactcctc cgacttggagggtataagtagctgagctgttaccacagcatccgggaaggcgccctaaagtgtgatgtatgactgcagcaaccggccctcggg gtgtcaaacgggttcagcgttccaagtcgggaataaccgctcctgaccattagcgggtgcaggccgaagatgagggtgactactactgttctcct acacttcatctgctcactcgtgttccggggagggaactaagctcaccgtgtcgt
45	CAR22-21 раствори- мый scFV NT	324	atggccctccctgtcacccgctgtgcttccgtggtcttctgtctccacgcccgtcggcccgaagtgcacactgtcagtcgggtgcagaagtcaaga aaccggagcctcctgtgaaagtgtcctgcaagcctcggggtacacttcaactcctactacatgcactgggtgcgccagggcgccggcgaggactt

5

			gagtgatgggtatcatcaaccgtccggcggaagcacctctgtacgccccaaagtttcaggggagagtgaccatgaccagggcacttcaaccagca ccgtgtacatgggaactgtcaagcttgcgtccgagggatactccgtctactactgccccggggatcgacggagactacggcgacgtttcgatactcg gggacagggcacaaaccgtgaccgtgtctccggcgagggggctcggcgaggaggctcagggtccggcgaggccagctccgactgactcag ccagctccgtgagcggtagccctggcgagctatcacgatttctgctgactggcaccctcccgacgtgggaggtatagttacgtcagctgtaccac cagcatccgggaaaggcgctaaagctgatgatctatgactcagcaaccggccctccgggggtgtcaaacggcttcgaagtcgggaggaatac cgccctccctgaccattagcgggctcaggccgaagatgagctgactactgttctctctacattcatctccactctctgttccgggggaggaacta agctcaccgtgctgggacgcaccaccatcaccatcatcatc
	CAR22-21 раствори- мый scFV AA	325	malpvtalllplalllhaarpqvqlvqsgaevkpgasvkvscasgytftsyymhwvrqapgglewmgiinpsggstsyaqkfqrvtmtrdt ststvymelssrsedtavyycargsydygdafdiwqggtvtvssgggsgggsgsgsqsaltqpasvsgspgqstisctgtssdvgykyv swyqqhpgkapklmiydvsnrpsgvsnrfsksngntasltisglqaeadyycssytsstlvfgggtkltlvlgshhhhhhhh
10	CAR22-21 полный AA	326	malpvtalllplalllhaarpqvqlvqsgaevkpgasvkvscasgytftsyymhwvrqapgglewmgiinpsggstsyaqkfqrvtmtrdt ststvymelssrsedtavyycargsydygdafdiwqggtvtvssgggsgggsgsgsqsaltqpasvsgspgqstisctgtssdvgykyv swyqqhpgkapklmiydvsnrpsgvsnrfsksngntasltisglqaeadyycssytsstlvfgggtkltlvlttpprptpaptiasqplsrpe acrpaagavhtrglfdacdiyiwaplagtcgvlslvitlyckrgrklllyifkqpfmrpvqtteedgescrfpeeeegcelrvkfsrsadapayk qgqnqlynelnlrreydvldkrgrdpemggkprknpqeglynelqkdkmaeyseigmkgerrgkghdglyqlgstatkdydalhmq alpr
15	CAR22-21 полный NT	327	atggccctccctgtcaccgccctgctgtctcgtgcttctgtctccacgccgctcggccccaagtgaactcgtccagtcgggtgcagaagtaaga aaccggagcctccgtgaaagtgtctgcaaggcctcgggctacaccttccactctactatgactgggtgcgccaggcgccggccaggagact gagtgatgggtatcatcaaccgtccggcggaagcacctctacgccccaaaagtttcaggggagagtgacatgaccacaggacacttcaaccagca ccgtgtatcatggaactgtcaagcttgcgtccgaggatactccgtctactactgccccggggatcgacggagactacggcgacgtttcgatactcg gggacagggcacaaaccgtgaccgtgtctccggcgagggggctcggcgaggagaggtcagggtccggcgaggacagctccgactgactcag ccagctccgtgagcggtagccctggcgagctatcacgatttctgctgactggcaccctccgacgtgggaggtcctaagtcatgactcagctgtgatacca cagcatccgggaaaggcgctaaagctgatgatctatgactgtacgaaccggccctccgggggtgtcaaacggccttcaggcggttccaagtcgggaaatac cgccctccctgaccattagcgggctgcaggccgaagatgaggtgactactactgttctctctacattcatctccactctctgtttcgggggaggaacta agctcaccgtgctgaccactaccagcagcaggccaccaccccggtctctaccatcgccctccagcctctgtccctgcgtccggagcagctagtaga ccgcagctggtggggcgtgcataccgggggtcttgacttgcgtctgcatactacatttggccctctggctgtgacttgcgggtcgtctgtcttca ctcgtgatcacttcttactgtaagcgcggtcggagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgagcgctgtgcagactactcaagaggagacgg ctgttcatcgccgttccagagagggaggaaggcgctgcgaactgcgctgtaaaatcagccgacgcagatgctccagcctacaagcaggggca gaaccagctctacaaagactcaatctgtgctggagagggaggtacgacgtgctggacaagcggaagagacgggaccacagaatggcggggaagc cgcgcaaaaagaatcccaagaggcgctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaagggggaacgca gaagaggcaaggccacgacgactgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacatgacgctctcatcatgacggcctgcgcctcgg
20	CAR22-22 scFv AA	328	evqlvesgaevkpgssvkvscasggtfssyaiswvrqapgglewmggiipifgtanyaqkfqrvtitadeststaymelssrsedtavyyc rdhkvvrfgywqggtltvssgggsgggsgggsgshviltqppsasaslgasvklctlsghssyiaiahwqqkpekprylmkvnsdgslsk gdipdrfsgtsgaeryltislsqseadeadyycqtwsgmaifgggtklvl
25	CAR22-22 scFv NT	329	gaagtgaattgtggaatcaggcgagaagtaagaaccgggaagcagcgtgaaagtgtcctgcaaggcctcaggaggcaccttctctgctctatgc catttctgggtccggccggcccgaggacgggctggaatggatggcggaattatccctatcttccggaaccgcgaactacgccagaagtccagg gacgctgaccatcactgccgatgaatcaactccactcgtactatggaactgtcctcctcgggagcgaggacaccgccgtgtactactgcgaagg gatcataaggtcgtgctggttcggatctgggacagggaaccctgtgacgtgtcctccggcgccggggggtccggcgaggggggttccggggga ggcgagtcgacgtgatcctgactcaaccacccctcagcctccgctctctgaggagcagctggaagtcactgtgactgtgactcgggacactgtgc tacgccatcgttggcaccagcagcagccggagaaggcgctagatactgatgaaggtcaactccgacggttcgtgagcaaggcgacggacatcc cggtacggttcagcggttccagctccggcgcgagagatacctcaaatctctcgtcccaatccgaggacgaggtgactactactgcccagacgtg gtagcggcatggcgatttccgggggtggaactaagctgacccgtgctg
30	CAR22-22 раствори- мый scFV NT	330	atggccctccctgtcaccgccctgctgttccgctgcttctgtctccacgccgctcggccccaagtgaactggaatcaggcgagaagtaaga aaccgggaagcagcgtgaaagtgtctgcaaggcctcaggaggcaccttctcgtctatgcccatttctgggtccggcaggccccgggacaggcgctg gaatgagtgggcggaattatccctatcttccggaaccgcgaactacgccagaagtttcagggacgctgaccatcactgccgatgaatcaactccactg cgtacatggaactgtcctccctgcggagcgaggacaccgccgtgtactactgcgaaggatcataaggtcgtgcggttcgatactggggacaggga acccttgtgaccgtgtctccggcggggggtccggcgaggggggttccgggggagcgagatcgacgtgatcctgactcaaccacccctcagcc tcgcctctctggagccagcgtgaagctcactgtactctgagctcgggacactgtcgtacgccatcgttggcaccagcagcagccggagaagg gcctagatactgatgaaggtcaactccgacggttcgtgagcaaggcgacggacatccggatcggttcagcggttccagctccggcgcgagaga tactcacaatctcctcgtccaatccgaggacgaggtgactactactgccagacctggggtgagcgcatggcatttccgggggtggaactaagctg accgtgctgggacgcaccaccatcaccatcatcatc
	CAR22-22 раствори- мый scFV AA	331	malpvtalllplalllhaarpevqlvesgaevkpgssvkvscasggtfssyaiswvrqapgglewmggiipifgtanyaqkfqrvtitadests taymelssrsedtavyycardhkvvrfgywqggtltvssgggsgggsgggsgshviltqppsasaslgasvklctlsghssyiaiahwqqp ekgprylmkvnsdgslskgdipdrfsgtsgaeryltislsqseadeadyycqtwsgmaifgggtklvlvlgshhhhhhhh
35	CAR22-22 полный AA	332	malpvtalllplalllhaarpevqlvesgaevkpgssvkvscasggtfssyaiswvrqapgglewmggiipifgtanyaqkfqrvtitadests taymelssrsedtavyycardhkvvrfgywqggtltvssgggsgggsgggsgshviltqppsasaslgasvklctlsghssyiaiahwqqp ekgprylmkvnsdgslskgdipdrfsgtsgaeryltislsqseadeadyycqtwsgmaifgggtklvlvlttpprptpaptiasqplsrpeacr aaggavhtrglfdacdiyiwaplagtcgvlslvitlyckrgrklllyifkqpfmrpvqtteedgescrfpeeeegcelrvkfsrsadapaykqg nqlynelnlrreydvldkrgrdpemggkprknpqeglynelqkdkmaeyseigmkgerrgkghdglyqlgstatkdydalhmqalpr
40	CAR22-22 полный NT	333	atggccctccctgtcaccgccctgctgttccgctgcttctgtctccacgccgctcggccccaagtgaactggaatcaggcgagaagtaaga aaccgggaagcagcgtgaaagtgtctgcaaggcctcaggaggcaccttctcgtctatgcccatttctgggtccggcaggccccgggacaggcgctg gaatgagtgggcggaattatccctatcttccggaaccgcgaactacgccagaagtttcagggacgctgaccatcactgccgatgaatcaactccactg cgtacatggaactgtcctccctgcggagcgaggacaccgccgtgtactactgcgaaggatcataaggtcgtgcggttcgatactggggacaggga acccttgtgaccgtgtctccggcggggggtccggcgaggggggttccgggggagcgagatcgacgtgatcctgactcaaccacccctcagcc tcgcctctctggagccagcgtgaagctcactgtactctgagctcgggacactgtcgtacgccatcgttggcaccagcagcagccggagaagg gcctagatactgatgaaggtcaactccgacggttcgtgagcaaggcgacggacatccggatcggttcagcggttccagctccggcgcgagaga tactcacaatctcctcgtccaatccgaggacgaggtgactactactgccagacctggggtgagcgcatggcatttccgggggtggaactaagctg accgtgctgggacgcaccaccatcaccatcatcatc
45	CAR22-23 scFv AA	334	qvqlvsgaevkpgasvkvscasgytftsyymhwvrqapgglewmgiinpsggstsyaqkfqrvtmtrdtststvymelssrsedtavy ycargdyymdvwkggtvtvssgggsgggsgggsgsqsaltqpasasgspgqstisctgtssdvgyynvswyqqhpgkapklmiyevsk rpsgvprdfsgksngntasltisglqaeadyycssytsstlvfgggtklvl

5

CAR22-23 scFv NT	335	caagtgaactgtccagtcctgggtgcagaagtcagaaccgggtgcttccgtgaaagtgtctctgcaaggcctcagggttacaccttcacctctactaca tgcatgggtccgccaagccccgggacaaagcctggagtgatgggaattatcaaccctccggcgagcagcaagctccgccaaggttccagggg acgcgtgactatgaccagagatacctccacctccaccgtgtacatggaactgtctcactcgggtcggaagataccgcgtgtactactgtgccggggga gactactatagtgactgtctggggaagggcaccaccgtgactgtgtctgctggcgccgggggttcgggagagaggaagcgggtggcggggaag ccagtcgcactgactacgcccgtcgccgagcgggagccctggccagagcgtgacacattctgtgcaccgacacattctgtgactgtggcgataca actacgtgtctgtgaccagcagcaccctggaagggccccgaagctgatgatctacgaggtgtccaaagagccatccggcgtgcccggaccgttttcg ggatcaaaagtcgggaacacggccagcctgacatcagcgggcttcaggtcaggagcgaagcggtactactgtctcctctatcttcatccggcacc ttggtgttcggcgaggagactaagctgactgtgtc
CAR22-23 раствори- мый scFV NT	336	atggccctccctgtcacggccctgtgcttccgtggtcttctgtctccacggcgctcgccccaagtgaactgtccagtcgggtgcagaagtcaga aaccgggtgcttccgtgaaagtgtctcgaaggcctcaggttacaccttcacctctactacatgactgggtccgccaagccccggacaaggcctgga gtggatgggaattatcaaccctccggcgagcacaagctacgccagaagttccaggagacgcgtgactatgaccagagatacctccacctccaccg tgtacatggaactgtctcactcgggtcggaagataccggcgtgtactactgtgccggggagagactatattgacgtctggggaaggggaccaccg tgactgtgtcgtcgggcgccgggggttcgggagagaggaagcgggtggcgggggaagccagctccgactgactacggcgctcgccagcggg gagccctggccagagcgtgacacattctgtgaccggaaattctctgacgtcggcggaatacaactactgtctgtgacagcagaccctgtgaaagg ccccgaagctgatgatctacgaggtgtccaagaggccatccggcgtgcccggaccgggttttcggatcaaaagtcgggaacacggccagcctgacat cagcggggttcaggctgaggacgaagcgggattactgtctcctctatcttcatccggcaccgttggtgttcggcgaggaggactaagctgactgtgtc ggtatcgaccaccatcacatcatcatcac
CAR22-23 раствори- мый scFV AA	337	malpvtalllplalllhaarpqvqlvysgaevkpgasvkvscasgytftsyymhwvrqapggglewmginiinpsggstsyakfqgrvmttrdt ststvmelsslrseadvayycargdyimdvwgkgtvtvssggggsgggsgggsgsalsaltqpasasgspqsvtsictgtssdvgyynyvswy qqhpgkapklmievskrpsvprdfsgsgsgntasltisglqaedeaddyysstsgtvlfgggtklvtlshhhhhhhh
CAR22-23 полный AA	338	malpvtalllplalllhaarpqvqlvysgaevkpgasvkvscasgytftsyymhwvrqapggglewmginiinpsggstsyakfqgrvmttrdt ststvmelsslrseadvayycargdyimdvwgkgtvtvssggggsgggsgggsgsalsaltqpasasgspqsvtsictgtssdvgyynyvswy qqhpgkapklmievskrpsvprdfsgsgsgntasltisglqaedeaddyysstsgtvlfgggtklvtltpaprpptpapiasqplslrpeacr aaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvllslvitlyckrgrklllyifkqpfmrpvqtqeedgcscrfeeegggcelrvkfsrsadapaykqgq nqlnelnlgrreedyldkrrrdpemggkprknqpqeglynelqkdkmaeyseigmkgerrrgkghdglyqlstatkdydalhmqalppr
CAR22-23 полный NT	339	atggccctccctgtcacggccctgtgcttccgtggtcttctgtctccacggcgctcgccccaagtgaactgtccagtcgggtgcagaagtcaga aaccgggtgcttccgtgaaagtgtctcgaaggcctcaggttacaccttcacctctactacatgactgggtccgccaagccccggacaaggcctgga gtggatgggaattatcaaccctccggcgagcacaagctacgccagaagttccaggagacgcgtgactatgaccagagatacctccacctccaccg tgtacatggaactgtctcactcgggtcggaagataccggcgtgtactactgtgccggggagagactatattgacgtctggggaaggggaccaccg tgactgtgtcgtcgggcgccgggggttcgggagagaggaagcgggtggcgggggaagccagctccgactgactacggcgctcgccagcggg gagccctggccagagcgtgacacattctgtgaccggaaattctctgacgtcggcggaatacaactactgtctgtgacagcagaccctgtgaaagg ccccgaagctgatgatctacgaggtgtccaagaggccatccggcgtgcccggaccgggttttcggatcaaaagtcggggaacacggccagcctgacat cagcggggttcaggctgaggacgaagcgggattactgtctcctctatcttcatccggcaccgttggtgttcggcgaggaggactaagctgactgtgtc accataccggagcagcaggcgaccaccacccggcgtctaccatcgcctccagcctctgtctccctcagcgtgagcgtgacccggagctgtgg ggcctgtcataccgggggtctgactcgcctcgatattcatatttgggccctctgggtgtgacttgcggggtcgtctgttcatcgtgtgatcactttt actgtaagcgcgggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaaccctctatgagggcctgtgacagactactcaagagagagcggctgttcatccgggt ccagagagaggggaagcggcgtcggaactgcgcgtgaaattcagccgagcgagatgctccagcctcaagcggcgagggcggaacacagctctaca acgaactcaatctgtcgagagagaggtacgacgtgctggacaagcggagagagcgggaccagaaatggcggggaagccgcgcgaagaagaa tccccgaagggcctgtacaacgagctccaaaggaataagatggcagaagcctatagcgagattgtgatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaagg ccacgacggactgtaccagggactcagaccgccaccaaggacacatgacgctcttcatgacaggccctgcgcctcgg
CAR22-24 scFv AA	340	evqlvesggglvqpqgsrlrscasgftfssyamswvrqapgkglewvsyisssstiyadsvkgrftisrdnaknsllyqmnsraedtavyyar dpiryfdhskafdiwgqtmvtvssggggsgggsgggsseltqdpavsalgqtvritcgdsrlsryaswyqqkpgqapvlviygnknr psgipdrfsgsssgntasltitgaedeaddyynrsdssngpyvfgtgtkvltl
CAR22-24 scFv NT	341	gaagtgaattggtggaatcaggagagagactgtgcaacctggagatctctgagactgtcatgcccgcgtcgggattacttctctctacgcaat gtcgtgggtcagacagggccccggaaaggcctggaatgggtgtcatatcagctcctctctcagcatctactacggcactgtgtaaggggcg gttcaccattagccgggacaacgcaaaagcctccctgtatctgcaaatgaacagcctcagggcggaagatcccggtgtactactgtgcgcgatgg tccgattcgtatttcgaccactccaaggccttcgatactgtggggccagggaaccatggtcaccgtgtcgtcggtggagggcgagcggggcg gaagcggcgccgggggttcatctcggagctgactcaggaccccgccgtgtccgtggtcgtggagacagcgtgcatcatcagccagggagattc cctgcggctgtactacgctcctgtgtaccagcagaaccggcgccggcctcctctgtgactacggaagaacaacagcgcttcgggtatccag accggttcagcggcagctccagcgaacacgcgaagcctcattaccggggccagcgtgaggacagggcgactactaccggaactcccg actcctcgggcaatccgtactgtttgttactgggaccagggtcaccgtgtg
CAR22-24 раствори- мый scFV NT	342	atggccctccctgtcacggccctgtgcttccgtggtcttctgtctccacggcgctcgccccaagtgaattggtggaatcaggagagagactgtgc aacctggagatctctgagactgtcatgcccgcgtcgggattcacttctctctcagcaatgtcgtgggtcagacagggccccggaaaggcctgga aatgggtgtcatatcagctcctcctcctcagcatctactacggcactgtggaaggcgccgtgttccacattagccggggaacgcaaaagcctcc gtatctgcaaatgaacagcctcaggggcgaagataccggcgtgtactactgtgcgcgcatgggtccgattcgtatttcgaccactccaaggccttcgata tctggggccagggaaccatgtgacacgtgtgtccggtgagggcgagcggggggcggaagcggcgccgggggttcatctcggagctgact caggacccccccgtgtccgtggtcgtgggacagaccgtgcatcatcagccaggagattccctcgggtgtactacgctcctgtgtaccagcaga accggcgagccccgtcgtgtgtatcagcgaagaacaacagccttcgggtatccagagcgtgtcagcggcagctcagcggcaaacacgc aagcctcattaccggggccagcgtgaggacagggcgactactaccggaactcccgagcactcctggcgaatccgtgactgtttgttactggga ccaaggtcaccgtgctggatgcaccaccatcacatcatcatcac
CAR22-24 раствори- мый scFV AA	343	malpvtalllplalllhaarpevqlvesggglvqpqgsrlrscasgftfssyamswvrqapgkglewvsyisssstiyadsvkgrftisrdnaknsl ylqmnsraedtavyyardpiryfdhskafdiwgqtmvtvssggggsgggsgggsseltqdpavsalgqtvritcgdsrlsryaswy qqkpgqapvlviygnknrpsgipdrfsgsssgntasltitgaedeaddyynrsdssngpyvfgtgtkvltlshhhhhhhh
CAR22-24 полный AA	344	malpvtalllplalllhaarpevqlvesggglvqpqgsrlrscasgftfssyamswvrqapgkglewvsyisssstiyadsvkgrftisrdnaknsl ylqmnsraedtavyyardpiryfdhskafdiwgqtmvtvssggggsgggsgggsseltqdpavsalgqtvritcgdsrlsryaswy qqkpgqapvlviygnknrpsgipdrfsgsssgntasltitgaedeaddyynrsdssngpyvfgtgtkvltltpaprpptpapiasqplslrpeac rpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvllslvitlyckrgrklllyifkqpfmrpvqtqeedgcscrfeeegggcelrvkfsrsadapaykqg qnqlnelnlgrreedyldkrrrdpemggkprknqpqeglynelqkdkmaeyseigmkgerrrgkghdglyqlstatkdydalhmqalp pr
CAR22-24 полный NT	345	atggccctccctgtcacggccctgtgcttccgtggtcttctgtctccacggcgctcgccccaagtgaattggtggaatcaggagagagactgtgc aacctggagatctctgagactgtcatgcccgcgtcgggattcacttctcctcctcagcaatgtcgtgggtcagacagggccccggaaaggcctgga aatgggtgtcatatcagctcctcctcctcagcatctactacggcactgtgtaaggggcgccgtgttccacattagccggggaacgcaaaagcctcc gtatctgcaaatgaacagcctcaggggcgaagataccggcgtgtactactgtgcgcgcatgggtccgattcgtatttcgaccactccaaggccttcgata tctggggccagggaaccatgtgacacgtgtgtccggtgagggcgagcggggggcggaagcggcgccgggggttcatctcggagctgact caggacccccccgtgtccgtggtcgtgggacagaccgtgcgcatcacatgccaggagattccctcgggtgtactacgctcctgtgtaccagcaga accggcgagccccgtcgtgtgtatcagcgaagaacaacagccttcgggtatccagagcgtgtcagcggcagctcagcggcaaacacgc aacggcctcattaccggggccagcgtgaggacagggcgactactaccggaactcccgagcactcctggcgaatccgtgactgtttgttactggga ccaaggtcaccgtgtgaccactaccagcagcagggccaccacccggcgtcctaccatcgtcctccagcgtgtgactcggcgaggagcgtg agaccgcagctgtggtggcggtgcataccgggggttgaactgcctgcgatactacatttggggccctcgtgctgactgtcggggtcgtgctgt

			ttcactctgtatcactctttactgtaagcgcggctcggaagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcacgatggcctgtgcagactactcaagaggagga cggtctgttcacgcccgttccagagggaggaaggcggtctgcgaactgcgctgaaattcagccgagcgagatctccagcttacaagcaggg gcagaaccagctctacaacgaactcaatcttgctcgagagagaggtacgacgtgctgcagaagcgagagagcgggaccagaaatggcgggga agccgcgcagaaaaaatccccagaggcgctgtacaacgagctcctcaaaaggataagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaaaagggaac gcagaagaggcaaaagccacgacggactgtaccagggactcagcaccgcccaaggacacatgatgcgctcttcacatgcagggccctgcccgcctc gg
5	CAR22-25 scFv AA	346	qvqlvqsgeavkkgasvkvscasgytftsyyhmhvrqapggglewmgiinpsggstsyaqkfqrvtmtrdtsistaymelsrlrddtav ycaemddssgpdyywgqgtlvsvssgggsgggsgggsgsqsaltqpasvsgspgqsisitctgtssdvgyynyvswyqqhpgkapklmiyev snrpsgvsnrfsksngtasltisglqaedeaddyccssytssstlvfgtgktklvl
10	CAR22-25 scFv NT	347	caagtgcagctcgtccagtcgggtgcagaagtcaaaaaccgggtctccgtgaaagtgtcctcgaaggcatccggctacacgttcacctcctactaca tgcattgggtccgccaagccccggccaaggcctggagtgatggggatcattaaccaagcgaggagcagcatagctacgcgcagaagtgttcaggg ccgctgtgaccatgaccagggatacttccatctccaccgcttacatggaactgtcggcgctgagaagcgacgacacacggctgtactactgtgcccggga aatgacgactcctccggcctgattactggggacaggggactctgttcaccgtgtcctggcgagcgagcgggagggcgaggttccggcg aggggggctcacagctcgcgtgaccacggcgccagcgtgtcaggatcaccggcgacagcatcaccatttctgcaccggaacctacgtgacgtc ggcgatataactacgtgtcgtgtaccagcaccctggaaggccccgaagctcatgatctacgaggttccaatagaccacggaggtctcgaa ccggttcagcgggtccaagtgcggaaacaccgccagctgacacatctgtgactgcaagccgagggacgaagccgattactactgtcctctgtatacttc tctcaaccttctgttcggaactggcactaagctgacgtgctc
15	CAR22-25 раствори- мый scFV NT	348	atggccctccctgtcaccgcccgtgcttccgtgctgctcttctgtccacgcgcctcggccccaaagtgcagctcgtccagtcgggtgcagaagtcaaga aaccgggtgcttccgtgaaagtgtcctcgaaggcatccggctacacgttcacctcctactacatgcattgggtccgccaagccccggccaaggcctgg agtggatggggatcattaaccaagcgagggaagcactagctacgcgcagaagtgttcaggccgcgtgaccatgaccagggatacttccatctccacc gcttacatggaactgtcggcgctgagaagcgacgacacagccgtgtactactgtcccgggaaatggagcactcctccggcctgattactggggaca ggggactctgtcaccgtgtcgtccggtgagcgagcgtggggggcgagggtccggcgagggggcgaggtcgcgtgaccagcggcgcca gctgttcagatcaccggcgacgacacatttctgcaccggaacctatcggagctcggcgagataactacgtgtcgtgtaccagcagcacc ctggaaaggccccgaagctcatgatctacgaggtgtccaatagaccacggcgaggtgtcgaaccggttcagcgggtccaagtcgggaaacaccgccag cttgaccatctctgactgcaagccgaggaagaccgattactactgtcctcgtatacttctcctcaacctgtgttcggaactggcactaagctgac cgtgctcggatcgaccaccatcaccatcatcatc
20	CAR22-25 раствори- мый scFV AA	349	malpvtallplalllhaarpqvqlvqsgeavkkgasvkvscasgytftsyyhmhvrqapggglewmgiinpsggstsyaqkfqrvtmtrdt sistaymelsrlrddtavyycaemddssgpdyywgqgtlvsvssgggsgggsgggsgsqsaltqpasvsgspgqsisitctgtssdvgyynyv wyqqhpgkapklmiyevsnrpsgvsnrfsksngtasltisglqaedeaddyccssytssstlvfgtgktklvlglshhhhhhhh
25	CAR22-25 полный AA	350	malpvtallplalllhaarpqvqlvqsgeavkkgasvkvscasgytftsyyhmhvrqapggglewmgiinpsggstsyaqkfqrvtmtrdt sistaymelsrlrddtavyycaemddssgpdyywgqgtlvsvssgggsgggsgggsgsqsaltqpasvsgspgqsisitctgtssdvgyynyv wyqqhpgkapklmiyevsnrpsgvsnrfsksngtasltisglqaedeaddyccssytssstlvfgtgktklvltpaprpptpaptiasqplslrpeac rpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvllslvitlyckrgrklllyifkqpfmrpvqtqeedgcscrfeeeggcelrvkfsrsadapaykqg qnqllynelnlgrrreydvldkrrrdpempgkprknpqeglynelqkdkmaeyseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdydalhmqalp pr
30	CAR22-25 полный NT	351	atggccctccctgtcaccgcccgtgcttccgtgctgcttctgtcctcagccgcctcggccccaaagtgcagctcgtccagtcgggtgcagaagtcaaga aaccgggtgcttccgtgaaagtgtcctcgaaggcatccggctacacgttcacctcctactacatgcattgggtccgccaagccccggccaaggcctgg agtggatggggatcattaaccaagcgagggaagcactagctacgcgcagaagtgttcaggccgcgtgaccatgaccagggatacttccatctccacc gcttacatggaactgtcggcgctgagaagcgacgacacagccgtgtactactgtcccgggaaatggagcactcctccggcctgattactggggaca ggggactctgtcaccgtgtcgtccggtgagcgagcgtggggggcgagggttccggcgaggggggctcacagtcctgcgtgaccagccggcgcca gctgttcagatcaccggcgacgacatcaccatttctgcaccggaacctatcggagctcggcgagataactacgtgtcgtgtaccagcagcacc ctggaaaggccccgaagctcatgatctacgaggtgtccaatagaccacggcgaggtgtcgaaccggttcagcgggtccaagtcgggaaacaccgccag cttgaccatctctgactgcaagccgaggaagaccgattactactgtcctcgtatacttctcctcaacctgtgttcggaactggcactaagctgac cgtgctcggatcgaccaccatcaccatcatcatc
35	CAR22-26 scFv AA	352	evqlvesgeavkkgpesslkscksgysftgswigwgrmpgkglewmgiipgdsdtrypsfqgqvtsadksistaylqwsllkasdtdamy ycargflrgdcdcgaldiwgqgtmvtvssgggsgggsgggsgsdivmtqspslpvtgpegapiscrssqslhsngynldwylqkpgqspql liylgsnragsvprfsgsgsgtdftlkisrveadvgvvyymqalqtpptwfgqgktleikr
35	CAR22-26 scFv NT	353	gaagtgcagttgggtgaatcaggagcagaagtcaaaaaccgggagaagcctgaagatctcgtcaaaaggagcgatactcgttcaccggatcat ggattggatggggccgcatagctcgtgaaaggctctggaatggatgggaatcatctaccgggggactccgatactcgttaccctcccgcttcag ggccaggtcacctatcccgacaagtcacatccactgctgatttgcagtgagctcactgaagcctgcagaccgtgatgtactactgcgtcccg gtttctgagggcgagattgttcggcgcccttgatactggggccaggggaccatggtgaccgtgtcctccggtgtgtggcgctccgcggagga gggtccgggggagggctccgacattgtgatgaccagagccccctgtccctgcccgtgactcctggggagccagcctgacatcgtccggtcgt cccagtcctctgtcactccaagcgtcacaactatctcgattgtacctccagaagcctggtcgaagcccgagctgctgactcactcgtgttcaaacaga gcttccggggtccggacagattcagcggatcggatcgggcacagacttcacgctcaagatttcccgctggaggccgaggacgtcggcgtgtacta ctgtatgcaagcgtgcagacccccccctgacttccgacaagaaccaagctgagattaaagcgg
40	CAR22-26 раствори- мый scFV NT	354	atggccctccctgtcaccgcccgtgcttccgtgctgcttctgtcctcagccgcctcggccccgaagtgcagttgggtgaatcaggagcagaagtcaaga aaccgggagaagcctgaagatctgtgcgaaggagcgatactgttcaccggatcatgattggatggggcgccagatcctcgtgaaaggctct ggaatggatgggaatcatctaccgggggactccgatactgcttaccggcagctttcaggcgagctaccatcactcccgacaaagtcacatctccac tgcgtatttgcagtgaggctcactgaaggcctcgacacccgctatgtactactgcgcccggttctcaggggcgagattgttcggcgcccttgat atctggggccaggggaccatggtgacgtgtcctcgggtgtgtggcgctccggcgaggggtccgggggagggagctccgacattgtgatgacc cagagccccctgtcctcctgactcctggggagcagcctcagacgtgcgggtcgtccagctcctctcagcctcaacggcgtcactcaacatcgtc attgtacctccagaagcctggtcaaaagcccgagctgctgatctactcgtgttcaaacagagcttccggggtccggacagattcagcggatctggtac gggcacagacttcacgctcaagatttcccgctgagggccgagggacgtcggcggtgtactactgtatgcaagcgtcgtcagacccccccctggacttcg gacaaggaaaccaagctgagattaaagcgggacgcaccaccatcaccatcatc
45	CAR22-26 раствори- мый scFV AA	355	malpvtallplalllhaarpevqlvesgeavkkgpesslkscksgysftgswigwgrmpgkglewmgiipgdsdtrypsfqgqvtsadks istaylqwsllkasdtdamyycargflrgdcdcgaldiwgqgtmvtvssgggsgggsgggsgsdivmtqspslpvtgpegapiscrssqslhsn gynldwylqkpgqspqliylgsnragsvprfsgsgsgtdftlkisrveadvgvvyymqalqtpptwfgqgktleikrgshhhhhhhh
	CAR22-26 полный AA	356	malpvtallplalllhaarpevqlvesgeavkkgpesslkscksgysftgswigwgrmpgkglewmgiipgdsdtrypsfqgqvtsadks istaylqwsllkasdtdamyycargflrgdcdcgaldiwgqgtmvtvssgggsgggsgggsgsdivmtqspslpvtgpegapiscrssqslhsn gynldwylqkpgqspqliylgsnragsvprfsgsgsgtdftlkisrveadvgvvyymqalqtpptwfgqgktleikrttmtgtpaprpptpaptias qplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvllslvitlyckrgrklllyifkqpfmrpvqtqeedgcscrfeeeggcelrvkfsrs adapaykqgnqllynelnlgrrreydvldkrrrdpempgkprknpqeglynelqkdkmaeyseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdy

			dalhmqalppr
CAR22-26 полный NT	357		atggccctccctgtcaccgccctgctgcttcctgctggctcttctgtctccagccgctcgccccaagtgcagttgtgtggaatcaggagcagaagtcaaga aaccgggagaaagcctgaagatctgtgcaaaaggagcggaatactgttaccggatcatggaattggtggggcccgagatgacctggaagggtct ggaatggatgggaatcatctaccgggggactccgatactcgctactcccagactttcaggggccaggtccaccatctcccgacaaagtcacatctccac tgcgtatttgcagtgaggtcactgaagccctcgacaccgctatgtactactgcccgcgggtttctgagggggcgaggatgtgtgcggcgccctgat atctggggccaggggagacatggtgaccgtgttctccgggtgtgtggcgctccggcggaagagaggtcgggggagaggtctccgagattgtgatgacc cagagccccctgtccctgccgtgactctggggagccagctcgtacagctgccgggtctccagtcctcttctgactccaacgggtacaactatctcgt attgttacctcagaagcctgtcctcaagccccgcagctgctgtatctacctgggttcaaacagagcttccgggtgcccggacagatcccggtatctgata gggcacagacttcacgtccaagtattcccgctggaggccggaagcagctcgccgtgtactactgtcgaagccgtcgacaccccccctgactttgc gcaaggaaccaagctggagattaaagcgaccataccccagccagccagccaccccccggctcctaccatcgccctccagcctctgttccctggc tccggagcatgtagaccggcagctgtgtggggcctgcataccggggcttgacttgcctgcatatcatatttggggccctctgctggtgacttgc ggggctctgctgctttactctgtgatcactttactgtaaagcggctggaagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcagggcctgtgcagata ctcaagagagagagcgtgttcatgcccgtgtccagagagaggaagcggctgcgaactcgcgtgaaattcagccggcagcgacagatgctcag cctacaagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttgttcggagagagagtagcacgtgctggacaagcggagagagcgggacc gaaatggggcggaagccgcgcagaaagaatcccaagaggcctgtacaacagagctccaaaaggataagatggcagaagacctatagcagagattgt atgaaaggggaagcgagaaggcgaaaggccacgacggactgtaccaggagctcagaccgccaccaaggacacatgatgacgtcttccatgcag gccccgcgctcgg
CAR22-27 scFv AA	358		qvqlqespglvkpseltslcsvsggsinsyyswirqapgkglewiafthshgnvknpslgrvtiavdtsknqfylevtsvtaadtavycargl dplfaydafeiwglgtmtvsvsgggsgggsgggsgggseivltqspislptvpgepasiscrssqslhshngynyldwylqkpgqspqliiylgsnras gvpdfrfsgsgsgtdfllkisirveadvgyvymqlvtpptlftgggtkvdkir
CAR22-27 scFv NT	359		caagtgcaacttcagggaatcaggccccggactgtgaaacatcagaactctctccctactgtctcgtgagcgggggggtccatcaactcctactactg ctctgtgattagacagcccgctgaaaggggctggagtgatcgcttacttccagccagcgaactcgaatcacaaccgttccctgaccgggaagag tgaccattgccgtgatactccaagaaccagtttacttccggaatcacgtcggtgaccgtctgtgacaccggcgtgtacttctgcgcacgggggctg accattgttggctacgatgcgttcaaatctggggcctcggaacatgtgactgtgtcttccggcgagcgccgagcgggtggaggaagcagcgga ggaggaaggttcgagatgtgctgaccagagccccctgtcctccccctgaccctcggaagacccgtcagactatcttccggctgcggcagcttccgt gttgcatcaaatgcttacaactcagttggtatctgcagaagcccgccagctaccgacgtcgtcgaactcagcttgggcaagcaccgcgtccctg gtccccgaccgttctccggctcgggtctgctgactgttcaactgaagatctccagggtggagggcaggagacgtggaggtgtattactgtatgcaa gtgctgcagacccccctctgaccttggcggtggaactaagctgcacatcaagcgg
CAR22-27 растворимый scFV NT	360		atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgtctccagccgctcgcccccaagtgcgaacttcagggaatcaggccccggacttga aacatcagaaactctctccctacttctctgtcgtgagcgggggggtccatcaactctactactgtctgtgattagacagcccgctgaaaggggctgga gtggatcgcttacttccgactcggcaacgtcaagtacaacccgtccctgaccgggaagagtgaccattgccgtggaatcctcaagaaccagtttact ctggaagtacgtcgtgaccgtctgtgacaccggcgtgtacttctgcgcacgggggctggaaccattgttgctacagatgcgttcgaaatctggggc tcggaacctgtgactctgttctccggcgaggcgccgagcgggtggagaggcagcgaggagaggttccgagatctgtctgaccacagagcccc ctgtccctccccctgaccctcgagaaaccggcagatcttctgcggctgagccagcttccctgttgcatcaaatgcttacaactcagattggtatgtc cagaagccccggcagtcaccgcaactgtcatctacttgggaagcaaccgcgcctcgggtgtcccggaccgcttcccgctcggggctgggactga cttcacactgaagatctccagggtggagccggagagctggggagtgtattactgtatgcaagtgctgcagacccccgctctgaccttgcggcggtggaa taagtgctgacatcaagcggggatcgaccacccatcatcatcatc
CAR22-27 растворимый scFv AA	361		malpvtallplalllhaarppqvqlqespglvkpseltslcsvsggsinsyyswirqapgkglewiafthshgnvknpslgrvtiavdtsknqf ylevtsvtaadtavycargldplfaydafeiwglgtmtvsvsgggsgggsgggsgggseivltqspislptvpgepasiscrssqslhshngynyldw ylqkpgqspqliiylgsnrasgvpdfrfsgsgsgtdfllkisirveadvgyvymqlvtpptlftgggtkvdkirgshhhhhhhh
CAR22-27 полный AA	362		malpvtallplalllhaarppqvqlqespglvkpseltslcsvsggsinsyyswirqapgkglewiafthshgnvknpslgrvtiavdtsknqf ylevtsvtaadtavycargldplfaydafeiwglgtmtvsvsgggsgggsgggsgggseivltqspislptvpgepasiscrssqslhshngynyldw ylqkpgqspqliiylgsnrasgvpdfrfsgsgsgtdfllkisirveadvgyvymqlvtpptlftgggtkvdkirttpaprtptaptiasqslhshngylrpea crpaagavhtrglfdacdiyiwaplgtcgvllslvitlyckrkkliylfkqpfmrnpvtqtteedgcsrpfpeeeegcelrvkfsrsadapaykq gqnqlynelnlgrreeydvldkrrrdpemgkprkrnpqeglynelqkdkmaeaysieigmkerrrgkghdlyqglstatkdydalhmqal ppr
CAR22-27 полный NT	363		atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgtctccagccgctcgcccccaagtgcgaacttcagggaatcaggccccggacttga aacatcagaaactctctccctacttctctgtcgtgagcgggggggtccatcaactctactactgtctgtgattagacagcccgctgaaaggggctgga gtggatcgcttacttccgactcggcaacgtcaagtacaacccgtccctgaccgggaagagtgaccattgccgtggaatcctcaagaaccagtttact ctggaagtacgtcgtgaccgtctgtgacaccggcgtgtacttctgcgcacgggggctggaaccattgttgctacagatgcgttcgaaatctggggc tcgaaacatggtcactgtgtctcggcgaggcgccgagcgggtggagagcagcgaggagaggttccgagatctgtctgaccacagagcccc ctgtccctccccctgaccctcgagaaaccggcagatcttctgcggctgagccagcttccctgttgcatcaaatgcttacaactcagttggtatctc cagaagccccggcagtcaccgcaactgtcatctacttgggaagcaaccgcgcctcgggtgtcccggaccgcttcccgctcggggctgggactga cttcacactgaagatctccagggtggagccggagagctggggagtgtattactgtatgcaagtgctgcagacccccgctctgaccttgcggcggtggaa taagtgctgacatcaagcggggatcgaccacccatcatcatcatc
CAR22-28 scFv AA	364		evqlvesggglvkgpslrlscaasgftfsdymswirqapgkglewvsyisssgstiyadsvkrftrtsdnaknslylqmnsiraedavyyca rddfwsgsvdywgqgtlvtsvsgggsgggsgggsgggsgggssylvtpgsvsvapgtatitcggtmjgsknvhwyqqkpgqapvlaiyyds drpsgiperfsgnsngntatlisrveaddeadyfcqvwdsssdhwvfgggtklvl
CAR22-28 scFv NT	365		gaagtgcatgttggtggaatctggtgtggactcgtgaaactcgagggaagcttgcgctgtcttgcgcgcctcctcgcttacttctcggaattactacatg tctgtgattagacagctcggcggaagggaactgaatgggtgtctcatatttcaacagccgacacatcatatgctggactcctgtgaaggggcgactga ttactatttccgggataacgcaaagaacagcctgtacttcaaatgaattactgcgcgccgagacaccgccgtgtactattgcggccgggatgactt ctgtgcgggggtccgtggaactactggggccaggggaccctgtgaccgtgttctcgtggagaggaagagacggggagcggcttccggggcgccg ggctcggggcggggtggtctcagctactgtctaccagccggccctcgtgtctgcggccgggaagacgccaccatcactctgtggaggaac aacatcgtctccaagaactcatttggtagcagaagccccgacagccgctgcgaactcgcgtggaattcagccagcgacagcttccagctccaagag ggcgagaaccagctctacaacgaactcaatcttgttcggagagagagtagcacgtgctggacaagcggagagagcgggaccagaatggggcg gaagccgcgcagaagaatcccaagaggcctgtacaacagagctccaaaaggataagatggcagaagccctatagcagagattggtatgaaggga acgcagaagaggcgaaggccacgacggactgtaccaggagctcagaccgccaccaaggacacatgatgacgtcttccatgcaggccctcgccgc tcgg
CAR22-28 растворимый scFV NT	366		atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgtctccagccgctcgcccccaagtgcagttgtggaatctggtggtgactcgtgaa acctggagggaagctcgccgtcttctgcggcgctccgcttacttctcggaattactatctcgtgattagacgctcggggaggaaggactgaat gggtgtcctcatatttcatcaagcggcagcaccatctactatgcggactcctgtgaaggggcggttactatttccgggataacgcaaagaacagcctgt ccttcaaatgaattactgcgcggcaggacaccgccgtgtactattgcggccggatgacttctgtgcgggtcgtggaactactggggccagaggga cctgtgacacgtgtctcgggagggaggaagcggggggagggcgttccggggggcgggcagcctggcggttgcctcagctactgtgtccacc agccgcctcgtgtctcgtgcggcgccgggaaagacgccacatcactgtggaggaacacatcgctccaagaactcattgtgtaccagagaag ctcgtctctcgaccactgggtgttgggggaggcacaagctgactgtctg

			gccccggacagggccccgtgctggcaatctactacgactccgaccgccaagcggtatccctgaaaggttctccggctccaacagcggaacactgcg actctgacctatcaagagtggaggctggcgcatgagggccgactactctgccaagtctgggactcgtcctcgaccactgggtgtttgggggaggcgacc aagctgactgtcctgggatcgaccaccatcacatcatcatcac
CAR22-28 раствори- мый scFV NT	367	malpvtalllplalllhaarpevqlvesggglvkpggsrlrscasgftfsdymswirqapgkglewvsyissgstiyyadsvkgrftisrdnakns lylqmnslraedatvayycarddfwsgsvdywqggtltvssggsgsgsgsgsgsgsgssylvtpqpsvsvapgktatitcggtnigsknhv wyqqkpgqapvlaiyydsdrpsgiperfsgnsngntatlisrveagdeadyfcqvwdsdshwvfvgggtklvtlghshhhhhh	
CAR22-28 полный AA	368	malpvtalllplalllhaarpevqlvesggglvkpggsrlrscasgftfsdymswirqapgkglewvsyissgstiyyadsvkgrftisrdnakns lylqmnslraedatvayycarddfwsgsvdywqggtltvssggsgsgsgsgsgsgsgssylvtpqpsvsvapgktatitcggtnigsknhv wyqqkpgqapvlaiyydsdrpsgiperfsgnsngntatlisrveagdeadyfcqvwdsdshwvfvgggtklvtltpaprpptpaptiasqplslrp eacrpaaggavhtrglfacdiyiwaplagtcgvllslvitlyckrgrklllyifkqpfmrvpvtqqeedgcscrpfееееggcelrvkfsrsadapay kqgnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprkrnpqeglynelqkdkmaeyseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdydalhm qalppr	
CAR22-28 полный NT	369	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgtgctcttctgctccacgccgctcgcccgaaagtgcagttgggtggaatctgggtggactcgtga acctggagggaagcttgcgcctgtcttgcgcggcctccgcttcacttctcgtgattactacatgctctcgattagacaggctcgccgggaagggaactgaat gggtgtctactattatcaagcggcagcaccatctactatgcggactcgtgaaggggctggttactatttccgggataacgcaagaacagcctgtgta ccttcaaatgaattactgcgcgcgaggacaccgccgtgtactattgcgccgggatgacttctgtcgggttccgtggactactgggccaggggagc cctgtgcaccgtgtcctcgggaggaggagggaagcggggggagcggttccggggcgccggcgtcggcgcgcggtggctccagctactgtgtcacc agccgccctccgtgtcctgtggccccgggaaagaccgccaccatcactgtggaggaaacgaacatcggtcctcaagaacgtcattgttaccagcaga ggccggagcagccccgctgctggcaatctactacgactccgaccgcccaagcggtatccctgaaaggcttccgctcgaacagcggaacactgcg actctgacctatcaagagtggaggctggcgatgaggccgactacttctgccaagtctgggactcgtcctcggaccactgggtgtttgggggaggcgacc aagctgactgtctgacctaccacccagcaccgaggccaccaccccggtcctactacatcgctccaccagcctgtgtcctcgtcgtccggagcgatgtaga cccgagctgttggggcgctgcatacccggggtcttgaattcgcctgcgatactactatttggccctctggctgtgactgtcgttgcgtctgtctgtc ctcgtgactacttcttactgaagcgcgctgcgggaagaagctgctgtacatctttaagcaaccttcatgaggcctgtgcagactcactcaagaaggagcg ctgttcatgccggttccagaggaggagggaagcggctgcgaactgcgctgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctacaagcaggggca gaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagtacgactgtcgtggacaagcgagagagagcgggaccagcagaatggcggggaagc cgcgcagaagaatgcccaagaggcgctgtacaacgagctcctcaaaaggataaagatggcagaagcctatagcagagtgatgtatgaaggagggaacga gaagaggcaaaaggccacgacggactgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgtcttccatagcaggccctgcgcctcgg	
CAR22-29 scFv AA	370	qvqlvqsgaevkkgasvkvscasgytftsyyimhwvrqapgqglewmginiinpsggstsyakqfgrvrtmtrdtstsvymelsslrsdttavy ycareddssgytspfdywgqgtltvssggsgsgsgsgsgsgsgssylvtpqpsvsvapgetasiacgghnirsknhwvyqqkpgqapvlv isydgrpsgiperfsgnslgstatlisrveagdeadyycqvwdsdshyvfgtgktvtvl	
CAR22-29 scFv NT	371	caagtccaactgctcagtcgggtgcagaagtaagaaaaccggagcttccgtgaaagtgtctcgaaggcctcgggtgacacattcactcctactac atgcactgggtgcggcagccccggccagggtggaatggatgggaatcalttaaccgtccggcgatcgccagcgccagccccggggcagggtcagg gacgctgacctgaccgggacactagcaccagcactgtgtacatggaaactgagctcactcgggtccgaggacactcgggtgtactattgcgccgg gaggacgattcctccgggtacacttgccttgcactattggggacagggaaacttgcaccgtgtcactcgggtgtgaggaaagcgaggaggagcg ctccggcgcggcggggttcagcgcggtggcgagaagctcctacgaactgcaccagcctccgtcgtcgttgcggccccggcgaaaccgctcgatcgc gtgtggaggggcacaatattcggagcaagaacgtgcattgtgtaccagcagaagccgggacagcgaccaggtgtcgtgtatctcctacgatggggacagg ccttctggcatccctgagagattcagcgggtcccaactggggtcctcactgtaccctgacctatcgcgcgttggaaagcggggatgagggccgactactac tgccaagtctgggactccgacagcgatcactacgttctcggaactggaaccaaggtcacgggtgctt	
CAR22-29 раствори- мый scFv - nt	372	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgtgctcttctgctccacgccgctcgccccaagtccaactgtccagtcgggtgcagaagtcaaga aaccggagccttccgtgaaagtgtctcgaaggcctcgggtgtacacattcactcctactacatgacgtgggtgcaccagccccggggcagggtcagg gaatggatgggaatcalttaaccgtccggcgatcgaccagctacgccagaagtgttcagggacgcgtgacctgaccgggacactagcaccagca ctgtgtacatggaactgagctcactcgggtccgaggacactcgggtgtactattgcgccgggagggacgattcctccgggtacacttgcgccttcgacta ttggggacagggaaacttgggtacactgtgtcactcgggtgtgaggaaagcgaggagggcggtcctcgccggcggggttcagcgcggtggcagaagct cctacgaactgaccagcctcgtcgttccgttggccccggcgaaaccgctcgtatcgtgtggaggggcacaatattcggagcaagaacgtgca ttgtaccagcagaagccgggacagggaccagctgtcgtgtatctcctacgatggggacagggccttctggcatccctgagagattcagcgggttcaacc tgggtcctcactgtacacctgacctcgcgcttggaaagccggggatgagggcgactactactgccaagtctgggactcggacagcgatcactactgtg ttcggaaactggaaccaaggtcacggtgcttggatcgaccaccatcacatcatcatcac	
CAR22-29 раствори- мый scFv AA	373	malpvtalllplalllhaarpqvqlvqsgaevkkgasvkvscasgytftsyyimhwvrqapgqglewmginiinpsggstsyakqfgrvrtmtrdt stsvymelsslrsdttavyycareddssgytspfdywgqgtltvssggsgsgsgsgsgsgsgssylvtpqpsvsvapgetasiacgghnir knhwvyqqkpgqapvlvisydgdrpsgiperfsgnslgstatlisrveagdeadyycqvwdsdshyvfgtgktvtlglshhhhhhhh	
CAR22-29 полный AA	374	malpvtalllplalllhaarpqvqlvqsgaevkkgasvkvscasgytftsyyimhwvrqapgqglewmginiinpsggstsyakqfgrvrtmtrdt stsvymelsslrsdttavyycareddssgytspfdywgqgtltvssggsgsgsgsgsgsgsgssylvtpqpsvsvapgetasiacgghnir knhwvyqqkpgqapvlvisydgdrpsgiperfsgnslgstatlisrveagdeadyycqvwdsdshyvfgtgktvtltpaprpptpaptiasq plslrpeacrpaaggavhtrglfacdiyiwaplagtcgvllslvitlyckrgrklllyifkqpfmrvpvtqqeedgcscrpfееееggcelrvkfsrs dapaykqgnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprkrnpqeglynelqkdkmaeyseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdyd alhmqalppr	
CAR22-29 полный NT	375	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgtgctcttctgctccacgccgctcgccccaagtccaactgtccagtcgggtgcagaagtcaaga aaccggagccttccgtgaaagtgtctcgaaggcctcgggtgtacacattcactcctactacatgacgtgggtgcaccagccccggggcagggtcagg gaatggatgggaatcalttaaccgtccggcgatcgaccagctacgccagaagtgttcagggacgcgtgacctgaccgggacactagcaccagca ctgtgtacatggaactgagctcactcgggtccgaggacactcgggtgtactattgcgccgggagggacgattcctccgggtacacttgcgccttcgacta ttggggacagggaaacttgggtacactgtgtcactcgggtgtgaggaaagcgaggagggcggtcctcgccggcggggttcagcgcggtggcagaagct cctacgaactgaccagcctcgtcgttccgttggccccggcgaaaccgctcgtatcgtgtggaggggcacaatattcggagcaagaacgtgca ttgtaccagcagaagccgggacagggaccagctgtcgtgtatctcctacgatggggacagggccttctggcatccctgagagattcagcgggttcaacc tgggtcctcactgtacacctgacctcgcgcttggaaagccggggatgagggcgactactactgccaagtctgggactcggacagcgatcactactgtg ttcggaaactggaaccaaggtcacggtgcttggatcgaccaccatcacatcatcatcac	
CAR22-30 scFv AA	376	evqlvesgaevkkgasvkvscasgytftgyimhwvrqapgqglewmgwinpnsggtnyaqkfgrvrtmtrdtsistaymelslrsddtav yycarepasswgyyyymdvwkgltvsvsgggsgsgsgsgsgsgsgssidmqtpsslsasvdrvtitcrasqintylnwvyqqkpg kppkllyaaaslqsgvpsrfsqsgsthflltislqpdffatyqcyssllftgggkleik	
CAR22-30 scFv NT	377	gaagtgcagttgttggaaatcaggcagaagtcaagaaccggagcatcagtcgaagtgtcctgcaaggcctcgggtacactttcactgttactac atgcattgggtgcgccaggcgccggacaaggactcagtgatggatggcggtgalttaaccacaactccggcggaaccaactacgccagaagtccagg gtagagtgcagtgactcgggacaccagcatctccaccgctacatggagctgtcagactgaggtccgacgataccgccgtgtactactcgcgccgg gtagagggagggcagcgtgttcatcgcttccaggaggagggaagcggcgctgcgaactcgcgtgaaactcgcgcgacgcagatcgccgtgtactactcgcgccgg ctacaagcaggggcagaaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagtacgactgtcgtgacaagcggagagagcagggaccag aaatggcggggaagccgcgagaagaatcccaagaggcgctgtacaacgagctcctcaaaaggataagatggcagaagcctatagcagagtgatgta tgaagggggaacgcagaagaggcaaaaggccacgacggactgtaccgggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgtcttccatcagcag gccctcgccctcgg	

		gaaccggcttcctcgtctgtgacgataattactattacatggatgctctggggaagggaacactgtcactgtgtccacggcgtggcgaggcagcggcggtgaggggtccggcgccggcgatcgggaggggggagcgacgacatccagatgactacgtcccatctcgtctgctggctagcgtggcgaccggtgaccattactgtcgggccaagccaatccatcaaacactactgtaactgttaccagcagaagccggggaagcctccaagctgctcatctacggcgctcaaatctgcaatccggggtgcttccgggttctccgggttcggggaccacttactctgaccattagctcactgcaaccggacgactttgccactactgccagcagactactcctcctcgaccttcggcgagggaaccaagctcgagatcaagggtacgcaccaccatcaccatcatcatcac
CAR22-30 раствори- мый scFv NT	378	atggccctccctgtcaccgcccgtgcttccgctggctcttctgtccacgccgtcggcccgaagtgcagttggtggaatcaggagcagaagtcaaga aaccgggagcatcagtcgaagtgtcctgcaaggcctccgggtacactttcactgtgtactacatgcattgggtgcccaggcgcccggacaaggactcg agtggtgagggctggtattaacccaactccggcggaaccaactacgccagaagtccagggtagagtgcagatgactcgggacaccagcatctccac cgctgacatggagctgtcgagactgaggtccgacataccgcccgtgtactactgcggccgggaaccggctcctcgtctgtgtacggatattactattaca tggatgtctggggaagggaacactgtcactgtgtccacggcgtggcgaggcagcggcggtgaggggtccggcgccggcgatcgggagggggg aggcagcgacatccagatgactcagtcctcatctcgtctgtcggtagcgtggcgaccgctgacattactctgctggcgaccgaatccatcaaca cctactggaactggtaccagcagaagccgggggaagcctcaaaagctgctcatctacgcccctcaaatctgcaatccgggggtgcttcccggttctccg gttccgggtcggggaccacttactctgaccattagctcactgcaaccggacgactttgccactactctgccagcagactactcctcctcgtgacct tcggcgagggaaccaagctcgagatcaagggtacgcaccaccatcaccatcatcatcac
CAR22-30 раствори- мый scFv AA	379	malpvtalllplalllhaarpevqlvesgaevkkgasvkvscasgytftgyymhwwrqpaggglewmgwinpnsngtnyaqkfqrvtmtr dtsistaymelsrlrsddtavvyicarepasswyygyymdmvkggtlvtvssgggsgggsgggsgggsgggsgggsdiqmtqspsslsasvdrvrit crasqintylnwyqqkpgkppklliyaasnlsqsgvpsrfsrgsgsthtltisslqpdfatyycqssylstfgggtkleikgshhhhhhhh
CAR22 -30 полный AA	380	malpvtalllplalllhaarpevqlvesgaevkkgasvkvscasgytftgyymhwwrqpaggglewmgwinpnsngtnyaqkfqrvtmtr dtsistaymelsrlrsddtavvyicarepasswyygyymdmvkggtlvtvssgggsgggsgggsgggsgggsgggsdiqmtqspsslsasvdrvrit crasqintylnwyqqkpgkppklliyaasnlsqsgvpsrfsrgsgsthtltisslqpdfatyycqssylstfgggtkleikttpprptpaptias qplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvllslvitlyckrgrklllyifkqpfmrvpvtqteedgscsrfpееееggcelrvkfsrs adapaykqgnqlynelnlgreeydvldkrrrdpemggkprkrnpqeglynelqdkmaeyseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdy dahlmqalppr
CAR22-30 полный NT	381	atggccctccctgtcaccgcccgtgcttccgctggctcttctgtccacgccgtcggcccgaagtgcagttggtggaatcaggagcagaagtcaaga aaccgggagcatcagtcgaagtgtcctgcaaggcctcgggtacactttcactgtgtactacatgcattgggtgcccaggcgcccggacaaggactcg agtggtgagggctggtattaacccaactccggcggaaccaactacgccagaagtccagggtagagtgcagatgactcgggacaccagcatctccac cgctgacatggagctgtcgagactgaggtccgacgataccgcccgtgtactactgcggccgggaaccggtcctcgtctgtgacggaattactattaca tggatgtctggggaagggaacactgtcactgtgtccacggcgtggcgaggcagcggcggtgaggggtccggcgccggcgatcgggagggggg aggcagcgacatccagatgactcagtcctcatctcgtctgtcggtagcgtggcgaccgctgacattactctgctggcgaccgaatccatcaaca cctactggaactgtgtaccagcagaagccggggaagcctcaaaagctgctcatctacgcccctcaaatctgcaatccgggggtgcttcccggttccg gttccgggttcggggaccacttactctgaccattagctcactgcaaccggacgactttgccactactactgcccagcagagctactcctcctcgtgacct tcggcgagggaaccaagctcgagatcaagaccactaccacgacccagggccaccaccggcgtcctaccatcgccctccagcctctgttccctcg tcgggagggcatgtagaccgcagctggttggggccgtgcataccggggtcttgacttcgctcgcgatatctacatttggggcccctctggtggtactgtc ggggtcctcgtcttcttactcgtgacacttcttactgaagcgcggtcggagaagctgctgtacatctttaagcaacactctatgagccctgtgacagacta ctcaagaggaggacggctgttcatgccgttccagaggaggagggaaggcggtcgcaactgcgctgtaaaftcagccgcagcgagatgctccag cctacaagcaggggcagaaaccagctctatacaagaaactcaatcttggtcggagagaggagtacgacgtgctggacaaggcggagaggacgggaccga gaaatggggcgggaagccgcgagaaagaatcccaagagggcctgtacaacgagctcgaagaaggaatgagtcgagaagcctatagcagaagtgggt atgaaagggggaacgcagaaggaggcaaggccacgacggactgtaccagggactagcaccggccaccaaggacacatgacgcttccatcatgcag gcccgtccgcctcgg
CAR22-31 scFv AA	382	Qvqlvqsgaevkkgasvkvscasgytftsytinwvrqatggglewmgwmnpnsngtgyaqkfqrvtmtrntsisstaymelslrsdta vycargdsnywsyygmdvwqgltvtvssgggsgggsgggsgggsgggsggsvltqprsvspsqsvtiscgtssdvygynywvyqqhp geapkllydadkrpsgisnrfssgsgntasltisglqvdeadyycsyaagstvwfvgggtkvtvl
CAR22-31 scFv NT	383	Caagtccaactcgtccagctcggctgcagaagtcagaagaaccggagcttccgtgaaagtgtcctgcaaggcctcgggttacacacttccctctacgac attaactgggtgcgccaggccactgggcagggactggaatggatgggctggtatgaaccctaactcgggcaacaccggctatgccagaagtccag gacgcgtgacgatgaccgggaataactcctatctcaaccgctcatggaactgagcagcgtgaggtccgagatgactcaggtgtactactcgcctcgg ggagactccaactattgctcactacggaatggacgtgtggggccagggaaccctcgtcactgtgtcagcgggggagggcggttcaggggggcg gaagcggaggcgagggttcggcgaggaggtgttcagagcggtcgtactaaccagagatcctgtcggcgagccggcgacgtgacgtgactatct cgtgcaccgggaccagctccgactgtggagggttacaactacgtgtcgtgtaccagcagcaccgggagaggcgccaaagtgtattatctacgacgc cgataagcgcccttcgggaatctcaaacgggttctcctcgggaagtcggcaacactgctcctcgaccatcagcgagacttcaagtggaggacgaag cgacttactcgtgttctacgcggcgacgacctgggtgttcggcggtgagcgggtgacagtgactgctg
CAR22-31 раствори- мый scFv NT	384	atggccctccctgtcaccgcccgtgcttccgctggctcttctgtccacgccgtcggcccgaagtccaactgtcagtcgggtgcagaaagtcaaga aaccgggagcttccgtgaaagtgtcctgcaaggcctcgggttacacttccactcctacgacattaactgggtgcccaggccactgggcagggactgg aatggtagggctggtgattaccccaactcgggcaacaccggctatgccagaagtccaggagcgtgacatgaccgggaatcctccatcaacc gcctacatggaaactgagcagcctgaggtcggagatactcagtgactactcgcctcgggagactccaactattgtcctactacggaatggacgtg tggggccagggaaccctcgtcactgtgtcagcgggggaggggttcaggggggcgcggaagcggaggcgagggtccggcgaggaggttctc agagcgtgctgactaaccgagatcgtgtccgggagcccggccagtcagtgactatctcgtgcaccgggaccagctccgactgtggagggtacaa ctacgtgtcgtgtaccagcagcaccgggagaggcgccaaagtgtattatctacgacggcgataagcgcccttcgggaatctcaaacgggttctcctc gggaagtcgggcaacactgctcctgacctacgagacttcaagtggaggacgaagcggtactactcgtgttcatatccggcgcgatcgacctg ggtgttcggcggtgttaccagggtcagctggtggatcgaccaccatcaccatcatcatcac
CAR22-31 раствори- мый scFv AA	385	malpvtalllplalllhaarpqvqlvsgaevkkgasvkvscasgytftsytinwvrqatggglewmgwmnpnsngtgyaqkfqrvtmtrn tsistaymelslrsdtaavycargdsnywsyygmdvwqgltvtvssgggsgggsgggsgggsgggsggsvltqprsvspsqsvtiscgtss dvgyynywvyqqhpgeapkllydadkrpsgisnrfssgsgntasltisglqvdeadyycsyaagstvwfvgggtkvtvlgtshhhhhhhh
CAR22-31 полный AA	386	malpvtalllplalllhaarpqvqlvsgaevkkgasvkvscasgytftsytinwvrqatggglewmgwmnpnsngtgyaqkfqrvtmtrn tsistaymelslrsdtaavycargdsnywsyygmdvwqgltvtvssgggsgggsgggsgggsgggsggsvltqprsvspsqsvtiscgtss dvgyynywvyqqhpgeapkllydadkrpsgisnrfssgsgntasltisglqvdeadyycsyaagstvwfvgggtkvtvltpprptpapt iasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvllslvitlyckrgrklllyifkqpfmrvpvtqteedgscsrfpееееggcelrvkfsrs rsadapaykqgnqlynelnlgreeydvldkrrrdpemggkprkrnpqeglynelqdkmaeyseigmkgerrrgkghdglyqglstatk dydahlmqalppr
CAR22-31 полный NT	387	atggccctccctgtcaccgcccgtgcttccgctggctcttctgtccacgccgtcggcccgaagtccaactgtcagtcgggtgcagaaagtcaaga aaccgggagcttccgtgaaagtgtcctgcaaggcctcgggttacacttccactcctacgacattaactgggtgcccaggccactgggcagggactgg aatggtagggctggtgattaccccaactcgggcaacaccggctatgccagaagtccaggagcgtgacatgaccgggaatcctccatcaacc gcctacatggaaactgagcagcctgaggtcggagatactcagtgactactcgcctcgggagactccaactattgtcctactacggaatggacgtg tggggccagggaaccctcgtcactgtgtcagcgggggaggggttcaggggggcgcggaagcggaggcgagggtccggcgaggaggttctc agagcgtgctgactaaccgagatcgtgtccgggagcccggccagtcagtgactatctcgtgcaccgggaccagctccgactgtggagggtacaa ctacgtgtcgtgtaccagcagcaccgggagaggcgccaaagtgtattatctacgacggcgataagcgcccttcgggaatctcaaacgggttctcctc gggaagtcgggcaacactgctcctgacctacgagacttcaagtggaggacgaagcggtactactcgtgttcatatccggcgcgatcgacctg ggtgttcggcggtgttaccagggtcagctggtggatcgaccaccatcaccatcatcatcac

[illegible]

[illegible]

		ggactaaagcttactgtgctgggatcgaccacatccatcatcatcac
CAR22-35 раствори- мый scFv AA	409	malpvtallplalllhaarpqvqlvqsgaevkkgasvkvskasgytftsyyymhwvrqapqgglewmgiiinpsggstsyaqkfqrvtmtrdtststvmelsslrdsedavyycardlaaagnnyyyymdvwqggtttvssggsgsgsgsgsgsssltdqpavsalgqtaritcqdslrsyftswyhqkpgqapvlviygnnrpsgipdrfsgsssgntasltitgaqaedeagydcysrdsdgdhlfvfgggtklvlvlgshhhhhhhh
CAR22-35 полный AA	410	malpvtallplalllhaarpqvqlvqsgaevkkgasvkvskasgytftsyyymhwvrqapqgglewmgiiinpsggstsyaqkfqrvtmtrdtststvmelsslrdsedavyycardlaaagnnyyyymdvwqggtttvssggsgsgsgsgsgsssltdqpavsalgqtaritcqdslrsyftswyhqkpgqapvlviygnnrpsgipdrfsgsssgntasltitgaqaedeagydcysrdsdgdhlfvfgggtklvlvltpprppptpapiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvllslvitlyckrgrklllyifkqpfmrvpvtqteedgcscrpfceeeegcelrvkfsrsadapaykqgnqlynelnlgrreedydldkrkrdrpempgkprkrnpqeglynelqkdmdmaeyseigmkgerrrgkghdglyqlstatktdyldalhmqalppr
CAR22-35 полный NT	411	atggccctccctgtcaccgccctgctgttccgctgctcttctgtctccacgccgctcgcccccaagtcacaactgtccagtcgggtgcagaagtcaagaacaccaggagcttcagtaaaagtgtcgtgcaaggcctcgcgtatacccttaccctactactacactgactgggtgcgcagagccccggcgaggagtgtagtcatctggaactgtcgtcactgcggtccgagacaccgcggtgtactactgcgcgcgactgtggccgcgcggggaattactactactacggaaatgtagtcttggggacagaggaaaccactgtgactgtgtcgtgtgtgtggaagcggggagaggtgttggcgccgcgcgaagctctccgaactgaccagaccctgcggtgtcgtgccccgggacagaccgcaaggatcagctgttcaggagagacacctccctacttcatctcgtgtatcatcaagaagcccgccaggctccggtgtcgtcatctacggaacaacaacagaccgtccggattccgaccggttcagcgctcctcatcccggaacaccgctctccctgaccatcaccggcgccaggcgaggacaggggagattactactgcgactccgggatagcagcgcgatcacctgtgttctggggggaggactaaagtactgtgtcgtcaccatccacagaccagccagcccgctcctaccatcgctccagcctgtcgtctcgtccgcagagcatgtagaccgcagctgtgtggggccgtgcataccggggtcttgacttcgctcgatctcatatttgggcccccttggcgtgtacttgcggggtctcgtcgtcttctcgtgtacacttcttactgtaagcgcggtcggaagaagctgtcgtgatactttaaagcaacccttcattagggcctgtgcagactactcaagaggagagcagcctgttactgcggcttccagagaggaggaagcgcgctcgaactcgcgctcgaactcagccgcagctgcagatgctccagctaccagacgggcagaaaccagctctacaagaactcaactctgttcggagagagaggatcacgctgtcgtgcagaagcggagagagacgggaccagaaatggcggaagccgcgagaaagaatcccaagaggcgctgtacaacagagctccaaaaggataaagatggcagaagcctatagcagagattggtatgaagggggaacgcagaagaggcaaggccacgacggactgtaccaggagactcagaccggcaccaaggacacctatgacgtcttcatatgcaggccctcgccctccgg
CAR22-36 scFv AA	412	Qvqlvqsgaevkkgasvkvskasgytftsyyymhwvrqapqgglewmgiiinpsggstsyaqkfqrvtmtrdtststvmelsslrdsedavyyardddfwsgsgafdiwqggtttvssggsgsgsgsgsgsssltdqpavsalgqtvritcqdslrsyyaswyqqkpgqapvlviygnnrpsgipdrfsgsssgntasltitgaqaedeagydcysrdsdgdhlfvfgggtklvl
CAR22-36 scFv NT	413	caagtcaactctgccaatccggtgcagaagtcaagaaccctggagcttccgtgaaagtgtcgtcgaaggcgtcaggctacacctttacgtctactacatgcaactgggttcgccagccccggggcagggttggagtggaatggaatcattaacccctgcggcgccgcagcactagctatgccagaagttccagggtgcgttcaccatgagacacatccaccctgtgtacatggaactgagctccgctgcggcgaggataccggtgtgactgcgtccgcgttcgagagatagcgttcgagagatgacgcttctggtcgggctcggggcattcgacatctggggacagggcaccaccgtgactgtgtccctccggcggttgaggatccgggtgcggaggaagcgggtgagggcgatcttctccgaactgactcaggaccctgcgtgtcgggtgcgcctgcagacagctgtcgcgcatcaccgtgtcaaggagatagcctgaggtcgtactatcgctcctggtaccagcagaagccccggacagccccgggtgtgtgtactgtacgcgggaagaacaagacagcctcagggattccagaccgggttcagcggggtcatccagcggaataaccgtctccctactatcaccggagccccggcgaggacagggccgattactactgcaactcgcgggactcatccgcaaccatccccgtgtgttcggagggggcactaagctgaccgtgctggttcggagggggcactaagctgaccgtgctg
CAR22-36 раствори- мый scFv NT	414	atggccctccctgtcaccgccctgctgttccgctgctcttctgtctccacgccgctcgcccccaagtcacaactgtccaatccggtgcagaagtcaagaacactggagcttcgaaagtgtcctcgaaggcgtcaggctacacctttactgctactacatgctggttcgccagccccggcgccaggtcttggagtggaatcattaaaccacgcggcgagcactagctatgccagaagttccagggtgcgttcaccatgactagagacacatccaccctccgtgtacatggaactgagctccctgcgttcggagataccgcggtgtactactgcgcccgcatgacgacttctgttcggctcggggcgattcgacatctggggacagggcaccaccgtgactgtgtcctccggcggttgaggatccgggtgcggaggaagcgtgtgagggcggaattctgtccgaactgactcagaccctgcgtgtcgggtgcggcctgggacagactgtgcgcatcaccgtgtcaaggagatgctgactgtcgtcgttcggcgagcagactgtcgcgcatcaccgtgtcagcagcagaagccccggagcagccccggtgtgtgtactacgggaagaacaacagaccgtcagggaattccagaccggttcaggggttcacccaggggaataaccgcttccctcactatcaccggagccccggaggagcaggccgattactactgcaactcgcgggactcatccggcaaccatccccgtgtgttcggagggggcactaagctgaccgtgctggatcgcaccacatccatcatcatcac
CAR22-36 - раствори- мый scFv AA	415	malpvtallplalllhaarpqvqlvqsgaevkkgasvkvskasgytftsyyymhwvrqapqgglewmgiiinpsggstsyaqkfqrvtmtrdtststvmelsslrdsedavyyardddfwsgsgafdiwqggtttvssggsgsgsgsgsgsssltdqpavsalgqtvritcqdslrsyyaswyqqkpgqapvlviygnnrpsgipdrfsgsssgntasltitgaqaedeagydcysrdsdgdhlfvfgggtklvlvlgshhhhhhhh
CAR22-36 полный AA	416	malpvtallplalllhaarpqvqlvqsgaevkkgasvkvskasgytftsyyymhwvrqapqgglewmgiiinpsggstsyaqkfqrvtmtrdtststvmelsslrdsedavyyardddfwsgsgafdiwqggtttvssggsgsgsgsgsgsssltdqpavsalgqtvritcqdslrsyyaswyqqkpgqapvlviygnnrpsgipdrfsgsssgntasltitgaqaedeagydcysrdsdgdhlfvfgggtklvlvltpprppptpapiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvllslvitlyckrgrklllyifkqpfmrvpvtqteedgcscrpfceeeegcelrvkfsrsadapaykqgnqlynelnlgrreedydldkrkrdrpempgkprkrnpqeglynelqkdmdmaeyseigmkgerrrgkghdglyqlstatktdyldalhmqalppr
CAR22-36 полный NT	417	atggccctccctgtcaccgccctgctgttccgctgctcttctgtctccacgccgctcgcccccaagtcacaactgtccaatccggtgcagaagtcaagaacactggagcttcgtaaaagtgtcgtcgaaggcgtcaggctacacctttactgctactacactggttcgccagccccggcgaggcgttggagtggaatcattaaaccacgcggcgagcactagctatgccagaagttccagggtgcgttcaccatgactagagacacatccaccctccagctgtgtacatggaactgagctccctgcgttcggagataccgcggtgtactactgcgcccgcatgacgacttctgttcggctcggggcgattcgacatctggggacagggcaccaccgtgactgtgtcctccggcggttgaggatccgggtgcggaggaagcgtgtgagggcggaattctgtccgaactgactcagaccctgcgtgtcgggtgcggcagcagactgtcgcgcatcaccgtgtcaaggagatgactgagctgactatgctcctgtgtacagcagaagccccggagcagccccggtgtgtgtactacgggaagaacaacagaccgtcagggaattccagaccggttcagcggggttcacccaggggaataaccgcttccctcactatcaccggagccccggaggagcaggccgattactactgcaactcgcgggactcatccggcaaccatccccgtgtgttcggagggggcactaagctgaccgtgctggatcgcaccacatccatcatcatcac
CAR22-36 полный NT	417	atggccctccctgtcaccgccctgctgttccgctgctcttctgtctccacgccgctcgcccccaagtcacaactgtccaatccggtgcagaagtcaagaacactggagcttcgtaaaagtgtcgtcgaaggcgtcaggctacacctttactgctactacactggttcgccagccccggcgaggcgttggagtggaatcattaaaccacgcggcgagcactagctatgccagaagttccagggtgcgttcaccatgactagagacacatccaccctccagctgtgtacatggaactgagctccctgcgttcggagataccgcggtgtactactgcgcccgcatgacgacttctgttcggctcggggcgattcgacatctggggacagggcaccaccgtgactgtgtcctccggcggttgaggatccgggtgcggaggaagcgtgtgagggcggaattctgtccgaactgactcagaccctgcgtgtcgggtgcggcagcagactgtcgcgcatcaccgtgtcaaggagatgactgagctgactatgctcctgtgtacagcagaagccccggagcagccccggtgtgtgtactacgggaagaacaacagaccgtcagggaattccagaccggttcagcggggttcacccaggggaataaccgcttccctcactatcaccggagccccggaggagcaggccgattactactgcaactcgcgggactcatccggcaaccatccccgtgtgttcggagggggcactaagctgaccgtgctggatcgcaccacatccatcatcatcac
CAR22-37 scFv AA	418	qvqlvqsgaevkkgasvkvskasgytftsyyymhwvrqapqgglewmgiiinpsggstsyaqkfqrvtmtrdtststvmelsslrdsedavyyarpegvssydyssvdywqggtttvssggsgsgsgsgsgsssltdqpavsalgqtvritcqdslrsyyaswyqhphgkapklmiydsnnrpsgsnrfsgsksgntasltvlglaedeahyvcysnfnslvfgtktvtvl
CAR22-37 scFv NT	117	caagtcaactctgccagctcgggtgcagaagtcaagaaccggagcttccgtgaaagtgtcgtcgaaggcctcgggtatacccttacttctactacatgcaactgggttcggcgagcgcggcgaggagcgtggaatgagtggtatcatcaaccctcggcggttccactagctacgccagaagttccagggtgaagagtgaccatgacccgacacttgcaccctgaccgtgtgactgacatgagcagcctgagagcagcagaccggctgtactactgtgcccgccagggaggtctcctactgattccctgtgtgattactggggacaggaacactgtgaccgtgtcctcgggagagcgggaagcggggcgccagggtctgggggagcgcgctccagtcgctgtgacgcagcctgcctcgtgtccggagaccctgcagagcattactatttaccgaccgtgacac
CAR22-37 scFv AA	418	qvqlvqsgaevkkgasvkvskasgytftsyyymhwvrqapqgglewmgiiinpsggstsyaqkfqrvtmtrdtststvmelsslrdsedavyyarpegvssydyssvdywqggtttvssggsgsgsgsgsgsssltdqpavsalgqtvritcqdslrsyyaswyqhphgkap

			gctccgacgtggcgcatataagcacgtgtcatgtgtaccacatcacccgggaagggcccaagctgatgatctacgacgtgtcgaacagaccgagcgggggtgtcaaatgcctttccgggttcaaagtcgggcaacactgcctcactacccgtgtcgggctccaagcgggagcgaagccactactgtcgtgtcctaccgcaacttcaactcctgtgtgttcggcaccggcaccgaaggtaccgtcctg
5	CAR22-37 раствори- мый scFv NT	419	atggccctccctgtcaccgccctgtgcttccgctggctcttctgtccacgccgtcgtcgccccaagtccaactcgtccagtcgggtgcagaagtcaaga aacccggagcttccgtgaaaagtgtcctgcaaggccctgggggtataccttcaacttctactatcatgactgggtccggcagcgccgggacaggagct gaatggatgggtatcatcaacccctggcggttccactagctacgcccagaagtttccagggaagagtgaccatgacccgggacacttccactcacc gtgtacatggaactgagcagcctgaggagcgaggacacccgccgtgtactactgtgccggcccgaggaggtgtctctactacgattcctcgtgtctgga ttactggggacagggaacacttgtgacctgtgtcctcgggagaggcggaagcggggcgcgagggtgtctggggaggcggtcctccagtcgcgtctga cgcagcctgcgtgtcctcgggagccctggccagagcattactatttcatgtcaccgtgtcaccgtgtggcggtggcgatataagcagctgtctatgt accagatcaccccggaagggcccaaaagctgatgatctacgacgtgtcgaacagaccgagcggggtgtcctgaatgcgtctttccggttcaaaagtcgggc aacactgcctcactcaccgtgtcggcctccaagcggaggacgaagccactactactcgtgtgtcctaccgcaacttcaactcctgtgtgttcggcaccg gcaccaaggtcaccgtcctgggatcgcaccaccatcacatcatcatc
10	CAR22-37 раствори- мый scFv AA	420	Malpvtallplallhaarpqvqlvqsgaevkkpgasvkvsckasgytftsyyimhwvrqapggglewmgiinpsggstsyaqkfqgrvtrmtrdt ststvmellssrsedtavyycarpegvsyydssvldvywgqgtlvtvssggsgsgsgsgssqaltqpasvsgspgqsitiscgtssdvgyk hvswyqhphgkapklmiydvsnrpsgvsnrfsksksgntasltvslglaqedaahyycvsyrnfnslvftgtktvltvslshhhhhhhh
	CAR22-37 полный AA	421	malpvtallplallhaarpqvqlvqsgaevkkpgasvkvsckasgytftsyyimhwvrqapggglewmgiinpsggstsyaqkfqgrvtrmtrdt ststvmellssrsedtavyycarpegvsyydssvldvywgqgtlvtvssggsgsgsgsgssqaltqpasvsgspgqsitiscgtssdvgyk hvswyqhphgkapklmiydvsnrpsgvsnrfsksksgntasltvslglaqedaahyycvsyrnfnslvftgtktvltvltpprptpaptiasqpls lrpeacrpaagvahrtdfacdiyiwaplactgvlilshvityckrgrkillyikpfmrvptqvtqeedgcscrfeeeeeggcclrvkfsrsadap aykqgnqlynelnlgrreeydvldkrrrdpemggkprkrnpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkhdglyqglstatktdydlalh mqalppr
15			atggccctccctgtcaccgccctgtgcttccgctggctcttctgtccacgccgtcgtcgccccaagtccaactcgtccagtcgggtgcagaagtcaaga aacccggagcttccgtgaaaagtgtcctgcaaggccctgggggtataccttcaacttctactatcatgactgggtcgcggacgcggcgacaggagct gaatggatgggtatcatcaacccctggcggttccactagctacgcccagaagtttccagggaagagtgaccatgacccgggacacttccactcacc gtgtacatggaactgagcagcctgaggagcgaggacacccgccgtgtactactgtgccggcccgaggagagtgctctactacgattcctcgtgtctgga ttactggggacagggaacacttgtgacctgtgtcctcgggaggaggcggaagcggggcgcgagggtgtctggggaggcggtcctccagtcgcgtctga cgcagctgcctgtgtcctcgggagccctggccagagcattactattcatgcaccgttccagctccgagtcgggagatagacagctgtctatgt accagcatcacccgggaagggcccaaaagctgatgatctacgacgtgtcgaacagaccgagcggggtgtcctgaatgcgttttccggttcaaaagtcgggc aacactgcctcactcaccgtgtcggcctccaagcggaggacgaagccactactactcgtgtgtccttccacacttcaactcctgtgtgttcggcaccg gcaccaaggtcaccgtcctgaccactaccgcaccgacccaccccccgtcctaccactcgtcccgactcgtcctcgtcgtcctcgtcggagtgat tgtagaccgcgagctgtgtgggccgtgcataccgggggtctgacttcgctgcgatactcatatttggggccctctgctgtgtactgtcgggtcgtgtc gctttcactcgtgatcactcttactgtaagcgcgtcgggaagaagctcgtgtacatctttaagcaacccctcatgaggcctgtgtcagactactcaagagga ggagcgctgttcatgccgttcccagaggagaggaagcgccgtcgaactgcgcgtgaattcagccgcagcgagatgtccagcctacaagca ggcgagagaaccgcttacaacgaactcaatctgtgtcggagagaggagtacgactgtcgtggaacagcgagagagcggaaccagaagtggcg ggaagccgcgagaaaaaatcccaaggcgctgtacaacgagctccaaaagataagatgagcaagaagcctatagcgagattgtatgaaaagggg aacgcagaagaggcaagggccacgacggactgtaccagggactacgaccgccaccaaggacacatgacgctcttccatgcaggccctgccgc ctcgg
20	CAR22-37 полный NT	422	
25	CAR22-38 scFv AA	423	qvqlvqsgaevkkpgasvkvsckasgytftsyyimhwvrqapggglewmgiinpsggstsyaqkfqgrvtrmtrdtststvmellssraedtavy ycarggydyldafdiwgqgttvtvssggsgsgsgsgssqaltqpasvsgspgqsitiscgtssdvgyynyvswyqhphgkapklmiye vsnrpsgvsnrfsksksgntasltisglqaedaadyycssytssstlvftgtqltlvl
30	CAR22-38 scFv NT	424	caagtccaactgtccaatccgggtgcagaagtcaagaacctggagcatcgtgaaagtgtcctgcaaggcgtcgggtatagttcactcctactaca tgactgggtgtgccaggccccgggacaggagactggaatggatgggaatcatcaatcctagcggcgccagcaccagctacgcccaaggtttcagg gccgctgcgaatgaccagggacactagcactccactcgtgtacatggaattgtccacgtgacagccgagatcgtctgtactcgtccgctcgg ggcgagatcggagattatctggacgccttcgacatttggggacagggcactactgtgacctgtgtcctcggggggaggcggtcggggggcgcgga tcagatcaggcggttcccagtcgcgctgacacagccgccttcgtgagcggtcgcggcgccagtcacatcattctgtgtaccggaaactctctccg acgtcgggtggtctacaactcgtgtcgtgtaccagcaacatcgggaaaaggcccaagactcatgattcaggtgttccaaagcgccgtccgggtgt tcaaacccgtgtcagcggtcacaagagcggaaacacccctcctcaccatctcggagctcagccgagagatgaagcggactactactgtcctgagta cacttctcatctaccctgtgtgtcgggactgtgtaccagcttaccgtgtgt
35	CAR22-38 раствори- мый scFv NT	425	atggccctccctgtcaccgccctgtgcttccgctggctcttctgtccacgccgtcgtcgccccaagtccaactcgtccaatccgggtgcagaagtcaaga aacctggagcatcgtgaaaagtgtcctgcaaggcgtcgggtatagttcacttctactatcatgactgggtgtgccaggccccgggacaggagct gaatggatgggtatcatcaatcctagcggcgcgacagcactacgcccaagttttagccgctgggtgtaccatgaccagggagactacgactcca ccgtgtacatggaattgtccagcctgagagccgagagatactcgtgtgtactactcgcggcgggcggtacaggagattatctggacgccttcgacatttg gggacaggcgactactgtgacctgtgtcctcggggggaggcggtcgtggggggcgcggtacatgagatcaggcggttccagctccgcgtgacacagc ccgcttccgtgagcgggttcgccgggagtcacatcaccatttctgtaccggaaacttctccgagctcgtgtgtgtacaaactcgtgtcgtgtggtaccagca acatccggaaaaggccccaaagctcatgactacgaggtgtccaacggcgtcgtgtgtgcaaacgggtcagcgctcaaaagcgggaagacc gcctccctcaccatctcgggactcaggccggagatgaagcggaactactactgtcgtgactacacttctcactcactcctcgtgttcgggactgtgtacc agcttaccgtgtcgggatcgaccaccatcacatcatcatc
40	CAR22-38 раствори- мый scFv AA	426	malpvtallplallhaarpqvqlvqsgaevkkpgasvkvsckasgytftsyyimhwvrqapggglewmgiinpsggstsyaqkfqgrvtrmtrdt ststvmellssraedtavyycarggydyldafdiwgqgttvtvssggsgsgsgsgssqaltqpasvsgspgqsitiscgtssdvgyynyv swyqhphgkapklmiyevsnrpsgvsnrfsksksgntasltisglqaedaadyycssytssstlvftgtqltlvslshhhhhhhh
	CAR22-38 полный AA	427	malpvtallplallhaarpqvqlvqsgaevkkpgasvkvsckasgytftsyyimhwvrqapggglewmgiinpsggstsyaqkfqgrvtrmtrdt ststvmellssraedtavyycarggydyldafdiwgqgttvtvssggsgsgsgsgssqaltqpasvsgspgqsitiscgtssdvgyynyv swyqhphgkapklmiyevsnrpsgvsnrfsksksgntasltisglqaedaadyycssytssstlvftgtqltlvltpprptpaptiasqpls lrpeacrpaagvahrtdfacdiyiwaplactgvlilshvityckrgrkillyikpfmrvptqvtqeedgcscrfeeeeeggcclrvkfsrsadapayk qgnqlynelnlgrreeydvldkrrrdpemggkprkrnpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkhdglyqglstatktdydlalhmqal ppr
45	CAR22-38 полный NT	428	atggccctccctgtcaccgccctgtgcttccgctggctcttctgtccacgccgtcgtcgccccaagtccaactcgtccaatccgggtgcagaagtcaaga aacctggagcatcgtgaaaagtgtcctgcaaggcgtcgggtatagttcacttctactatcatgactgggtgtgccaggccccgggacaggagct gaatggatgggtatcatcaatcctagcggcgcgacagcactacgcccaagttttagccgctgtagactacgacagccagactacgactcca ccgtgtacatggaattgtccagcctgagagccgagagatactcgtgtgtactactcgcggcgggcggtacaggagattatctggacgccttcgacatttg gggacaggcgactactgtgacctgtgtcctcggggggaggcggtcgtggggggcgcggtacatgagatcaggcggttccagctccgcgtgacacagc ccgcttccgtgagcgggttcgccgggagtcacatcaccatttctgtaccggaaacttctccgagctcgtgtgtgtacaaactcgtgtcgtgtggtaccagca acatccggaaaaggccccaaagctcatgactacgaggtgtccaacggcggtcgggtgtcaaacgggtttagcggtcctcaagagcggaaaacacc gcctcctcaccatctcgggactcaggccggagatgaagcggaactactactgtcgtgactacacttctcactcactcctcgtgttcgggactgttacc agcttaccgtgtgactacactaccagcaggcgccaccaccccgctcctaccactcgtcccgactcgtcctcgtcgtcggcgcatgtgtac ccgagctgtgtggggcggtgcataccgggggtctgacttcgctgcgatactcatatttggggccctctgctgtgtactgtcgggggtcgtcgtcttcc tcgtgatcactcttactgtaagcgcgtcgggaagaagctcgtgtacatctttaagcaacccctcatgaggcctgtgtcagactactcaagaggaggacggc tgttcatgccgttcccaggaggaggaagcgcgctcggaaactgcgctgaaattcagccgcagcgagatgtccagcctacaagcagggggacg aacagcctctacaacgaactcaatctgtgtcggagagagg

Таблица 6В: Последовательности человеческого scFv для CD22

Стр.: 305

5	CAR22-61	136	QVQLQESGPGVLKPSQTLSTCAISGDSVLSNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGRITYHRSTWYDD YASSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCARDRLQDGNWSDAFDVWGQGT MTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSQALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPG KAPKLMIEVSNRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGTK VTVLG
	CAR22-62	137	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVLSNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGRITYHRSTWYDD YASSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCARDRLQDGNWSDAFDVWGQGT MTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSQALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPG KAPKLMIDVSNRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGTK VTVLG
	CAR22-63	138	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVLSNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGRITYHRSTWYDD YASSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCARDRLQDGNWSDAFDVWGQGT MTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSQALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPG KAPKLMIEVSNRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYIFGTGTK VTVLG
	CAR22-64	139	EVQLQQSGPGLVKPSQTLPLTCAISGDSVLSNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGRITYHRSTWYDD YASSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCARVRLQDGNWSDAFDVWGQGT MTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSQALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHP GKAPKLMIDVSNRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGT QLTVL
	CAR22-65	140	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSMLNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGRITYHRSTWYDD YASSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCARVRLQDGNWSDAFDVWGQGT MTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSQALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHP GKAPKLMIDVSNRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGT QLTVL

В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен содержит HC CDR1, HC CDR2 и HC CDR3 любых аминокислотных последовательностей тяжелой цепи связывающего домена, перечисленных в **таблице 6А или 6В**. В вариантах осуществления антигенсвязывающий домен дополнительно содержит LC CDR1, LC CDR2 и LC CDR3. В вариантах осуществления антигенсвязывающий домен содержит LC CDR1, LC CDR2 и LC CDR3 любых аминокислотных последовательностей легкой цепи связывающего домена, перечисленных в **таблице 6А или 6В**.

В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен содержит один, два или все из: LC CDR1, LC CDR2 и LC CDR3, любых аминокислотных последовательностей легкой цепи связывающего домена, перечисленных в **таблице 6А или 6В**, и один, два или все из: HC CDR1, HC CDR2 и HC CDR3, любых аминокислотных последовательностей тяжелой цепи связывающего домена, перечисленных в **таблице 6А или 6В**.

В некоторых вариантах осуществления CDR определяются в соответствии с нумерацией Kabat, нумерации Chothia или их комбинации.

CD22-64 и CD22-65 основаны на созревании аффинности клона CD22-12. Все три конструкции были протестированы и было обнаружено, что они обладают активностью (см. пример 25 настоящего описания). На основании этих наблюдений был разработан структурный род, охватывающий рабочие примеры. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления раскрытый в настоящем описании CD22 связывающий домен содержит HCDR3, имеющую последовательность: XRLQDGNWSDAFDV (SEQ ID NO: 141). В некоторых вариантах осуществления X представляет собой любую аминокислоту, любую каноническую аминокислоту, неполярную аминокислоту (например, G, A, V, L, I, P, M, F или W), неполярную аминокислоту без ароматического кольца (например, G, A, V, L, I, P или M) или кислую аминокислоту (например, D или E).

Кроме того, CAR22-53 и CAR22-57-CAR22-65 имеют схожие по структуре CDR. Структурный род был разработан таким образом, чтобы он охватывал эти рабочие примеры. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления раскрытый в настоящем описании CD22-связывающий домен содержит LCDR1, имеющий последовательность: TGX₁X₂X₃DX₄GX₅X₆X₇X₈VS (SEQ ID NO: ____). В некоторых вариантах осуществления X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇ или X₈ или любая их комбинация независимо представляют собой любую аминокислоту, например любую каноническую

аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления X_4 или X_5 или оба независимо друг от друга представляют собой неполярную аминокислоту (например, G, A, V, L, I, P, M, F или W) или неполярную аминокислоту без ароматического кольца (например, G, A, V, L, I, P или M). В некоторых вариантах осуществления X_6 представляет собой ароматическую аминокислоту (например, F, Y или W). В некоторых вариантах осуществления X_1 представляет собой S или T; X_2 представляет собой R или S; X_3 представляет собой N или S, X_4 представляет собой V или I, X_5 представляет собой A или G; X_6 представляет собой Y или F; X_7 представляет собой E или N; или X_8 представляет собой S или Y, или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления X_1 представляет собой S или T; X_2 представляет собой R или S; X_3 представляет собой N или S, X_4 представляет собой V или I, X_5 представляет собой A или G; X_6 представляет собой Y или F; X_7 представляет собой E или N; и X_8 представляет собой S или Y.

Аналогично, в некоторых вариантах осуществления раскрытый в настоящем описании CD22-связывающий домен содержит LCDR2, имеющую последовательность: X_1VX_2NRPS (SEQ ID NO: ____). В некоторых вариантах осуществления X_1 или X_2 , или оба, каждый независимо представляет собой любую аминокислоту, например, любую каноническую аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления X_1 представляет собой кислую аминокислоту (например, D или E), неполярную аминокислоту (например, G, A, V, L, I, P, M, F или W) или неполярную аминокислоту без ароматического кольца (например, G, A, V, L, I, P или M). В вариантах осуществления X_2 представляет собой неполярную аминокислоту (например, G, A, V, L, I, P, M, F или W), неполярную аминокислоту без ароматического кольца (например, G, A, V, L, I, P или M) или полярную незаряженную аминокислоту (например, S, T, N или Q). В некоторых вариантах осуществления X_1 представляет собой E, G или D, и/или X_2 представляет собой N, I, S или T.

Аналогично, в некоторых вариантах осуществления раскрытый в настоящем описании CD22-связывающий домен содержит LCDR3, имеющую последовательность: $SSX_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9$ (SEQ ID NO: ____). В некоторых вариантах осуществления X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 или X_8 или любая их комбинация независимо представляют собой любую аминокислоту, например любую каноническую аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления X_1 представляет собой ароматическую аминокислоту (например, F, Y или W) или положительно заряженную аминокислоту (например, K, R или H). В некоторых вариантах X_2 представляет собой неполярную аминокислоту (например, G, A, V, L, I, P, M, F или W), неполярную аминокислоту без ароматического кольца (например, G, A, V, L, I, P или M) или полярную незаряженную аминокислоту (например, S, T, N или Q). В некоторых вариантах осуществления X_3 представляет собой полярную незаряженную аминокислоту (например, S, T, N или Q). В некоторых вариантах осуществления X_4 представляет собой неполярную аминокислоту (например, G, A, V, L, I, P, M, F или W), неполярную аминокислоту без ароматического кольца (например, G, A, V, L, I, P или M) или полярную незаряженную аминокислоту (например, S, T, N или Q). В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой положительно заряженную аминокислоту (например, K, R или H) или полярную незаряженную аминокислоту (например, S, T, N или Q). В некоторых вариантах осуществления X_6 представляет собой полярную незаряженную аминокислоту

(например, S, T, N или Q), неполярную аминокислоту (например, G, A, V, L, I, P, M, F или W), неполярная аминокислота без ароматического кольца (например, G, A, V, L, I, P или M). В некоторых вариантах осуществления X_7 представляет собой неполярную аминокислоту (например, G, A, V, L, I, P, M, F или W), неполярную аминокислоту без ароматического кольца (например, G, A, V, L, I, P или M) или ароматическую аминокислоту (например, F, Y или W). В некоторых вариантах осуществления X_8 отсутствует или ароматическая аминокислота (например, F, Y или W). В некоторых вариантах осуществления X_9 представляет собой неполярную аминокислоту (например, G, A, V, L, I, P, M, F или W), неполярную аминокислоту без ароматического кольца (например, G, A, V, L, I, P или M). В некоторых вариантах осуществления X_1 представляет собой Y или H, X_2 представляет собой A или T, X_3 представляет собой S или T; X_4 представляет собой G, T или S, X_5 представляет собой R или S, X_6 представляет собой T или P, X_7 представляет собой L или Y, X_8 представляет собой Y или отсутствует, или X_9 представляет собой V или I или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления X_1 представляет собой Y или H, X_2 представляет собой A или T, X_3 представляет собой S или T; X_4 представляет собой G, T или S, X_5 представляет собой R или S, X_6 представляет собой T или P, X_7 представляет собой L или Y, X_8 представляет собой Y или отсутствует, а X_9 представляет собой V или I. Последовательности человеческих CDR доменов scFv показаны в таблице 7A, 7B или 7C для вариабельных областей тяжелой цепи и в таблице 8A или 8B для вариабельных областей легкой цепи. "ID" означает соответствующий SEQ ID NO для каждого CDR.

Таблица 7A. CDR вариабельной области тяжелой цепи для CD22 CAR. CDR идентифицируют в соответствии с "комбинированным" определением

Кандидат	HCDR1	SEQ ID NO:	HCDR2	SEQ ID NO:	HCDR3	SEQ ID NO:
m971	GDSVSSNSAAWN	142	RTYYRSKWYNDYAVSVKS	181	EVTGDLEDAFDI	449
CAR22-1	GFTVSSNYMS	143	VIYSGGSTYYADSVKG	182	QSTPYDSSGYSGDAFDI	450
CAR22-2	GDSVSSNSAAWN	144	RTYYRSKWYNDYAVSVKS	183	DLGWIAVAGTFDY	451
CAR22-3	GDSVLSNSDTWN	145	RTYHRSTWYDDYASSVRG	184	DRLQDGNWSDAFDV	452
CAR22-4	GFTFDDYAMH	146	GISWNSGSGYADSVKG	185	GLSSWHFHDAFDI	453
CAR22-5	GFTFDDYAMH	147	GISWNSGSGYADSVKG	186	DKGGGYDFWGSDDY	454
CAR22-6	GDSVSSNSATWT	148	RTYYRSTWYNDYAVSVKS	187	EGSGSYAY	455
CAR22-7	GYTFTGYMH	149	WINPNSGGTNYAQKFQG	188	DYWGYYGSGTLDY	456
CAR22-8	GYTFTSYGIS	150	WISAYNGTNYAQKLQG	189	AGLALYSNYVPYYYGMDV	457
CAR22-9	GFTFSNAWMN	151	RIKSKTDGGTADYAAPVKG	190	GATDV	458
CAR22-10	GDSVLSNSDTWN	152	RTYHRSTWYDDYASSVRG	191	DRLQDGNWSDAFDV	459
CAR22-11	GDSVSSNSAAWN	153	RTYYRSKWYNDYAVSVKS	192	EESSSGWYEGNWFDP	460
CAR22-12	GDSVLSNSDTWN	154	RTYHRSTWYDDYASSVRG	193	DRLQDGNWSDAFDV	461
CAR22-13	GGSISSSYWG	155	SIYSGGSTYYPNPSLKS	194	GRMDTAMAQI	462
CAR22-14	GYTFTSYMH	156	IINPSGGSTSYAQKFQG	195	DLDVSLDI	463
CAR22-15	GFTFSSYAMH	157	AISSNGGSTYYANSVKD	196	VHSSGYHHPGPNDY	464
CAR22-16	GYTFTSYMH	158	IINPSGGSTSYAQKFQG	197	EAGVVAVDY	465
CAR22-17	GFTFSSYAMS	159	AISGGSGSTYYADSVKG	198	EPLFGVVEEDVDY	466
CAR22-18	GYTFTSYMH	160	IINPSGGSTSYAQKFQG	199	GSGLGDAFDI	467
CAR22-19	GYTFTSYMH	161	IINPSGGSTSYAQKFQG	429	DGFGELSGAFDI	468
CAR22-20	GYTFTSYMH	162	IINPSGGSTSYAQKFQG	430	GPIGCSGGSCLDY	469
CAR22-21	GYTFTSYMH	163	IINPSGGSTSYAQKFQG	431	GSYGDYGAFAFI	470
CAR22-22	GGTFSSYAIS	164	GIPIFGTANYAQKFQG	432	DHKVVRFGY	471

5	CAR22-23	GYTFTSYMH	165	IINPSGGSTSYAQKFQG	433	GDYYMDV	472
	CAR22-24	GFTFSSYAMS	166	YISSSSSTIYYADSVKG	434	DGPIRYFDHSAFDI	473
	CAR22-25	GYTFTSYMH	167	IINPSGGSTSYAQKFQG	435	EMDDSSGPDY	474
	CAR22-26	GYSFTGSWIG	168	IIPGDS TRYSPSFQG	436	GFLRGDCCGALDI	475
	CAR22-27	GGINSYYWS	169	FTSHSGNVKYNPSLTG	437	GLDPLFAYDAFEI	476
	CAR22-28	GFTFSDYYMS	170	YISSSGSTIYYADSVKG	438	DDFWSGSVDY	477
	CAR22-29	GYTFTSYMH	171	IINPSGGSTSYAQKFQG	439	EDDSSGYTSPFDY	478
	CAR22-30	GYTFTGYMH	172	WINPNSGGTNYAQKFQG	440	EPASSSWYGYYYMDV	479
	CAR22-31	GYTFTSYDIN	173	WMNPNSGNTGYAQKFQG	441	GDSNYWSYYGMDV	480
	CAR22-32	GYTFTSYGIS	174	WISAYNGTNYAQKLQG	442	FSSSDSYDY	481
10	CAR22-33	GFSLNTFGMSVS	175	LIDWDDDKYYSTSLRT	443	IYGGDRTNTQAPYFFDL	482
	CAR22-34	GASITSRHWWN	176	QIYHSGTTTYPNPSLGS	444	DYLELATYYGMDV	483
	CAR22-35	GYTFTSYMH	177	IINPSGGSTSYAQKFQG	445	DLAAAGNYYYYGMDV	484
	CAR22-36	GYTFTSYMH	178	IINPSGGSTSYAQKFQG	446	DDDFWSGSGAFDI	485
	CAR22-37	GYTFTSYMH	179	IINPSGGSTSYAQKFQG	447	PEGVSYDSSVLDY	486
	CAR22-38	GYTFTSYMH	180	IINPSGGSTSYAQKFQG	448	GGYGDYLDAFDI	487

Таблица 7В. CDR вариабельной области тяжелой цепи для CD22 CAR

Кандидат	HCDR1	SEQ ID NO:	HCDR2	SEQ ID NO:	HCDR3	SEQ ID NO:
CAR22-53 Kabat	SNSAAWN	488	RTYYRSKWYSDYAVSVKS	499	DPYDFWSGYPDAFDI	510
CAR22-53 Chothia	GDSVSSNSA	489	YYRSKWY	500	DPYDFWSGYPDAFDI	511
CAR22-53 комбинир. Kabat/Chothia	GDSVSSNSAAWN	1111	RTYYRSKWYSDYAVSVKS	1113	DPYDFWSGYPDAFDI	1115
CAR22-53 IMGT	GDSVSSNSAA	1112	TYRSKWYS	1114	ARDPYDFWSGYPDAFDI	1116
CAR22-57 комбинир.	GDSVSNNAAWN	490	RTYHRSTWYNDYVGSVKS	501	ETDYG DYGAFDI	512
CAR22-57 Kabat	NNNAAWN		RTYHRSTWYNDYVGSVKS		ETDYG DYGAFDI	
CAR22-58 комбинир.	GDSVSSNSAAWN	491	RTFYRSKWYNDYAVSVKG	502	GDYYYGLDV	513
CAR22-58 Kabat	SNSAAWN		RTFYRSKWYNDYAVSVKG		GDYYYGLDV	
CAR22-59 комбинир.	GDSVLSNSDTWN	492	RTYHRSTWYDDYASSVRG	503	DRLQDGNWSDAFDV	514
CAR22-59 Kabat	SNSDTWN		RTYHRSTWYDDYASSVRG		DRLQDGNWSDAFDV	
CAR22-60 комбинир.	GDSVLSNSDTWN	493	RTYHRSTWYDDYASSVRG	504	DRLQDGNWSDAFDV	515
CAR22-60 Kabat	SNSDTWN		RTYHRSTWYDDYASSVRG		DRLQDGNWSDAFDV	
CAR22-61 комбинир.	GDSVLSNSDTWN	494	RTYHRSTWYDDYASSVRG	505	DRLQDGNWSDAFDV	516
CAR22-61 Kabat	SNSDTWN		RTYHRSTWYDDYASSVRG		DRLQDGNWSDAFDV	
CAR22-62 комбинир.	GDSVLSNSDTWN	495	RTYHRSTWYDDYASSVRG	506	DRLQDGNWSDAFDV	517
CAR22-62 Kabat	SNSDTWN		RTYHRSTWYDDYASSVRG		DRLQDGNWSDAFDV	
CAR22-63 комбинир.	GDSVLSNSDTWN	496	RTYHRSTWYDDYASSVRG	507	DRLQDGNWSDAFDV	518
CAR22-63 Kabat	SNSDTWN		RTYHRSTWYDDYASSVRG		DRLQDGNWSDAFDV	
CAR22-64 комбинир.	GDSVLSNSDTWN	497	RTYHRSTWYDDYASSVRG	508	VRLQDGNWSDAFDV	519
CAR22-64 Kabat	SNSDTWN		RTYHRSTWYDDYASSVRG		VRLQDGNWSDAFDV	
CAR22-65 комбинир.	GDSMLSNSDTWN	498	RTYHRSTWYDDYASSVRG	509	VRLQDGNWSDAFDV	520
CAR22-65 Kabat	SNSDTWN		RTYHRSTWYDDYASSVRG		VRLQDGNWSDAFDV	

Таблица 7С. CDR вариабельной области тяжелой цепи для CD22 CAR. CDR идентифицированы по Kabat.

Кандидат	HCDR1	SEQ ID NO:	HCDR2	SEQ ID NO:	HCDR3	SEQ ID NO:
m971	SNSAAWN		RTYYRSKWYNDYAVSVKS		EVTGDLEDAFDI	
CAR22-1	SNYMS		VIYSGGSTYYADSVKG		QSTPYDSSGYYS GDAFDI	
CAR22-2	SNSAAWN		RTYYRSKWYNDYAVSVKS		DLGWIAVAGTFDY	
CAR22-3	SNSDTWN		RTYHRSTWYDDYASSVRG		DRLQDGNWSDAFDV	
CAR22-4	DYAMH		GISWNSGSIGYADSVKG		GLSSWHFHDALDI	
CAR22-5	DYAMH		GISWNSGSIGYADSVKG		DKGGGYDFWWSGSDY	
CAR22-6	SNSATWT		RTYYRSTWYNDYAVSVKS		EGSGSYAY	
CAR22-7	GYMH		WINPNSGGTNYAQKFQG		DYWGYYGSGTLDY	

	CAR22-8	SYGIS		WISAYNGNTNYAQLQGG		AGLALYSNYVPYYYGMDV	
	CAR22-9	NAWMN		RIKSKTDGGTADYAAPVKG		GATDV	
	CAR22-10	SNSDTWN		RTYHRSTWYDDYASSVRG		DRLQDGNWSDAFDV	
	CAR22-11	SNSAAWN		RTYYRSKWYNDYAVSVKS		EESSSGWYEGNWFDP	
5	CAR22-12	SNSDTWN		RTYHRSTWYDDYASSVRG		DRLQDGNWSDAFDV	
	CAR22-13	SSSYWYG		SIYYSGSTYYNPSLKS		GRMDTAMAQI	
	CAR22-14	SYMH		IINPSGGSTSYAQKFQG		DLDVSLDI	
	CAR22-15	SYAMH		AISSNGGSTYYANSVKD		VHSSGYHHPGPN DY	
	CAR22-16	SYMH		IINPSGGSTSYAQKFQG		EAGVVAVDY	
	CAR22-17	SYAMS		AISGGSGSTYYADSVKG		EPLFGVVEEDVDY	
10	CAR22-18	SYMH		IINPSGGSTSYAQKFQG		GSGSLGDAFDI	
	CAR22-19	SYMH		IINPSGGSTSYAQKFQG		DGFGELSGAFDI	
	CAR22-20	SYMH		IINPSGGSTSYAQKFQG		GPIGCSGGSCLDY	
	CAR22-21	SYMH		IINPSGGSTSYAQKFQG		GSYGDYGAFAFI	
	CAR22-22	SYAIS		GIPIFGTANYAQKFQG		DHKVVRFY	
	CAR22-23	SYMH		IINPSGGSTSYAQKFQG		GDYYMDV	
15	CAR22-24	SYAMS		YISSSSSTIYYADSVKG		DGPIRYFDHSAFDI	
	CAR22-25	SYMH		IINPSGGSTSYAQKFQG		EMDDSSGPDY	
	CAR22-26	GSWIG		IIPGDSDDTRYSPSFQG		GFLRGDCCGALDI	
	CAR22-27	SYWS		FTSHSGNVKYNPSLTG		GLDPLFAYDAFEI	
	CAR22-28	DYYMS		YISSSGSTIYYADSVKG		DDFWSGSVDY	
	CAR22-29	SYMH		IINPSGGSTSYAQKFQG		EDDSSGYTSPFDY	
20	CAR22-30	GYMH		WINPNSGGTNYAQKFQG		EPASSSWYGYYYMDV	
	CAR22-31	SYDIN		WMNPNSGNTGYAQKFQG		GDSNYWSYYGMDV	
	CAR22-32	SYGIS		WISAYNGNTNYAQLQGG		FSSSDSYDY	
	CAR22-33	TFGMSVS		LIDWDDDKYYSTSLRT		IYGGDRTNTQAPYFFDL	
	CAR22-34	TSRHWWN		QIYHSGTTTYPNPSLGS		DYLELATYYGMDV	
	CAR22-35	SYMH		IINPSGGSTSYAQKFQG		DLAAAGNYYYGMDV	
25	CAR22-36	SYMH		IINPSGGSTSYAQKFQG		DDDFWWSGSAFDI	
	CAR22-37	SYMH		IINPSGGSTSYAQKFQG		PEGVSYDSSVLDY	
	CAR22-38	SYMH		IINPSGGSTSYAQKFQG		GGYGDYLDFAFI	

Таблица 8А. CDR вариабельной области легкой цепи для CD22 CAR.

Последовательности LC CDR в этой таблице имеют такую же последовательность по Kabat или согласно комбинированному определению

Кандидат	LCDR1	SEQ ID NO:	LCDR2	SEQ ID NO:	LCDR3	SEQ ID NO:
m971	RASQTIWSYLN	521	AASSLQS	560	QQSYSIPQT	599
CAR22-1	SGSSSNIGSNYYVY	522	RNNQRPS	561	AAWDDSLSGYV	600
CAR22-2	TGTSSDVGGYNYVS	523	DVSKRPS	562	SSYTSSSLNHV	601
CAR22-3	TGTSSDVGGYNYVS	524	DVSNRPS	563	SSYTSSSTPYV	602
CAR22-4	QGDSLRSYYAS	525	GKNNRPS	564	NSRDSSGNHLWV	603
CAR22-5	QGDSLRSYYAS	526	GKNNRPS	565	NSRDSSGWV	604
CAR22-6	TGTSSDVGGYNYVS	527	DVSNRPS	566	SSYTSSSTLYV	605
CAR22-7	TGTSSDVGGYNYVS	528	DVSSRPS	567	SSYAGSNTLV	606
CAR22-8	TRSSGSIASNYVQ	529	EDNQRPS	568	QSYDSSNPWV	607
CAR22-9	SGSSSNIGSNYYVY	530	RNNQRPS	569	AAWDDSLSGPV	608
CAR22-10	TGTSSDVGGYNYVS	531	DVSNRPS	570	SSYTSSSTLYVY	609
CAR22-11	QGDSLRSYYAS	532	GKNHRPS	571	HSRDSSGNHL	610
CAR22-12	TGTSSDVGGYNYVS	533	DVSNRPS	572	SSYTSSSTLYV	611
CAR22-13	TGSSGSFASSYVQ	534	EDNQRPS	573	QSYDGATWV	612
CAR22-14	SGTSSDVGGYNSVS	535	DVNNRPS	574	SSYTSSSTLF	613
CAR22-15	QGDSLRTYYAT	536	DENNRPS	575	SSRDSSGNPSCV	614
CAR22-16	TGTSSDVGGYNYVS	537	DVSNRPS	576	SSYTSSSTWV	615
CAR22-17	RSSQSLLAGNGHNYLD	538	LGSNRAS	577	MQALQNPLT	616

5	CAR22-18	TGSSSDVGGYNYVS	539	EVSNRPS	578	SSYTSSSTLV	617
	CAR22-19	TGTSSDVGGYNYVS	540	DVSNRPS	579	SSYASSSTLV	618
	CAR22-20	TGTNSDVGRYNYVS	541	EVSYRPS	580	SSYTSSSTLD	619
	CAR22-21	TGTSSDVGGYKYVS	542	DVSNRPS	581	SSYTSSSTLV	620
	CAR22-22	TLSSGHSSYAIA	543	VNSDGLSKGD	582	QTWGSGMAI	621
	CAR22-23	TGTSSDVGGYNYVS	544	EVSKRPS	583	SSYTSSSTLV	622
	CAR22-24	QGDSLRSYYAS	545	GKNNRPS	584	NSRDSSGNPYV	623
	CAR22-25	TGTSSDVGGYNYVS	546	EVSNRPS	585	SSYTSSSTLV	624
	CAR22-26	RSSQSLHLSNGYNYLD	547	LGSNRAS	586	MQALQTPPWT	625
	CAR22-27	RSSQSLHLSNGYNYLD	548	LGSNRAS	587	MQVLQTPPLT	626
10	CAR22-28	GGTNIGSKNVH	549	YDSRPS	588	QVWDSDDHWV	627
	CAR22-29	GGHNIRSKNVH	550	YDGRPS	589	QVWDSDDHYV	628
	CAR22-30	RASQSINTYLN	551	AASNLS	590	QQSYSSLLT	629
	CAR22-31	TGTSSDVGGYNYVS	552	DADKRPS	591	CSYAGGSTWV	630
	CAR22-32	RASQSVTSNLA	553	AASTRAT	592	QQYHTWPPLT	631
	CAR22-33	RSSQSLHLSNGYNYLD	554	LGSNRAS	593	MQALQTPWT	632
15	CAR22-34	RSSQSLLYSDGYNYLD	555	LGSNRAS	594	MQALQTQS	633
	CAR22-35	QGDSLRSYFTS	556	GNNNRPS	595	DSRDSSGDHLV	634
	CAR22-36	QGDSLRSYYAS	557	GKNNRPS	596	NSRDSSGNHPVV	635
	CAR22-37	TGTSSDVGGYKHVS	558	DVSNRPS	597	VSYRNFNSLV	636
	CAR22-38	TGTSSDVGGYNYVS	559	EVSNRPS	598	SSYTSSSTLV	637

Таблица 8В. CDR варибельной области легкой цепи для CD22 CAR.

Последовательности LC CDR в этой таблице имеют такую же последовательность по Kabat или согласно комбинированному определению

Кандидат	LCDR1	SEQ ID NO:	LCDR2	SEQ ID NO:	LCDR3	SEQ ID NO:
CAR22-53 Kabat	TGTSSDVGGYNYVS	638	EVNNRPS	649	SSYTSGRTLYV	660
CAR22-53 Chothia	TSSDVGGYNY	639	EVN	650	YTSGRTLY	661
CAR22-53 ком-бин.	TGTSSDVGGYNYVS	1117	EVNNRPS	1119	SSYTSGRTLYV	1121
CAR22-53 IMGT	SSDVGGYNY	1118	EVN	1120	SSYTSGRTLYV	1122
CAR22-57 ком-бин.	TGSRNDIGAYESVS	640	GVNNRPS	651	SSHTTTSTLYV	662
CAR22-58 ком-бин.	TGSSSDVGGYNSVS	641	EVINRPS	652	SSYTSSSTYV	663
CAR22-59 ком-бин.	TGSSSDIGGFNYVS	642	EVTNRPS	653	SSYASGSPLYV	664
CAR22-60 ком-бин.	TGTSSDIGGYNYVS	643	EVSNRPS	654	SSYTSSSTLYV	665
CAR22-61 ком-бин.	TGTSSDVGGYNYVS	644	EVSNRPS	655	SSYTSSSTLYV	666
CAR22-62 ком-бин.	TGTSSDVGGYNYVS	645	DVSNRPS	656	SSYTSSSTLYV	667
CAR22-63 ком-бин.	TGTSSDVGGYNYVS	646	EVSNRPS	657	SSYTSSSTLYI	668
CAR22-64 ком-бин.	TGTSSDVGGYNYVS	647	DVSNRPS	658	SSYTSSSTLYV	669
CAR22-65 ком-бин.	TGTSSDVGGYNYVS	648	DVSNRPS	659	SSYTSSSTLYV	670

Таблица 9А. Варибельные области тяжелой цепи молекул анти-CD22 антитела

Кандидат	ID	Вариабельная область тяжелой цепи
m971	700	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCAREVTGDLEDAFDIWGGQTMVTV
CAR22-1	701	QVQLVQSGGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSVIYSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASQSTPYDSSGYVSGDAFDIWGGQTMVTV
CAR22-2	702	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRYYRSKWYNDYA VSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARDLGWIAVAGTFDYWGQGLTVTV

5

10

15

20

25

30

35

40

45

CAR22-3	703	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVLSNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWYDDYA SSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGAYYCARDRLQDGNWSWDAFDVWGQGTMTVTV
CAR22-4	704	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSGIYADS VKGRFTISRDNANKNSLYLQMNLSRAEDTALYYCAKGLSSWHFHDALDIWGQGTMTVTV
CAR22-5	705	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSGIYADS VKGRFTISRDNANKNSLYLQMNLSRAEDTALYYCAKDKGGGYDFWVSGSDYWGQGTILTVTV
CAR22-6	706	EVQLQQSGPGLVKPSLTLTLTCAISGDSVSSNSATWTWIRQSPSRGLEWLGRTYRSTWYNDYA VSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCAREGSGSYAYWGQGTILTVTV
CAR22-7	707	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYMHVVRQAPGQGLEWMGWINP- NSGGTNYAQKFQGRVTMTTRDTSISTAYMELSLRLSDDTAVYYCARDYWSGYYGSGTLDYWGQGTILTVTV
CAR22-8	708	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQ KLQGRVTMTTDTSTSTAYMELSLRLSDDTAVYYCARAGLALYSNYPYYYGMDVWGQGTIT VTV
CAR22-9	709	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCVASGFTFSNAWMNWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTDGGTADY AAPVKGRFTISRDDSKNTMYLQMNLSLKTEDTGYYCITGATDVWGQGTITVTV
CAR22-10	710	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVLSNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWYDDYA SSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGYYCARDRLQDGNWSWDAFDVWGQGTMTVTV
CAR22-11	711	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNIRQSPSRGLEWLGRTYRSTWYNDYA VSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARESSSGWYEGNWFDPWGQGTILTVTV
CAR22-12	712	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVLSNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWYDDYA SSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGYYCARDRLQDGNWSWDAFDVWGQGTMTVTV
CAR22-13	713	QVQLQESGPGLVKPSETLTLCTVSGGSISSSSYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLK SRVTISVDTSKNQFSLKSSVTAADTAVYYCARGRMDTAMAAQIWGQGTMTVTV
CAR22-14	714	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQ KFQGRVTMTTRDTSSTVYMESSLRSEDVAVYYCARDLVDLSDIWDIWGQGTMTVTV
CAR22-15	715	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMHWVRQAPGKGLVYSAISSNNGSTYYANSV KDRFTISRDNANKNTLYLQMGSLRAEDMAVYYCARVHSSGYHPGPNDYWGQGTILTVTV
CAR22-16	716	EVQLVESGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQK FQGRVTMTTRDTSSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAREAGVAVDYWGQGTILTVTV
CAR22-17	717	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADS VKGRFTISRDNANKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCAKEPLFGVVEEDVDYWGQGTILTVTV
CAR22-18	718	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQ KFQGRVTMTTRDTSSTVYMESSLRSEDVAVYYCARGSGSLGDAFDIWDIWGQGTMTVTV
CAR22-19	719	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQ KFQGRVTMTTRDTSSTVYMESSLRSEDVAVYYCARDGFGELSGAFDIWGQGTMTVTV
CAR22-20	720	EVQLVESGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQK FQGRVTMTTRDTSSTVYMESSLRSEDVAVYYCARGPIGSGSGCLDYWGQGTILTVTV
CAR22-21	721	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQ KFQGRVTMTTRDTSSTVYMESSLRSEDVAVYYCARGSYGDYGDADFIDWGQGTITVTV
CAR22-22	722	EVQLVESGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKF QGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDHKVVRFGYWGQGTILTVTV
CAR22-23	723	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQ KFQGRVTMTTRDTSSTVYMESSLRSEDVAVYYCARGDYMDVWGKGTITVTV
CAR22-24	724	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVK GRFTISRDNANKNSLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDGPIRYFDHSAFADIWGQGTMTVTV
CAR22-25	725	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQ KFQGRVTMTTRDTSISTAYMELSLRLSDDTAVYYCAREMDDSSGPDYWGQGTILTVTV
CAR22-26	726	EVQLVESGAEVKKPGESLKISKSGSYSTFTGSWIGWGRQMPGKALEWMGIHYPGSDSTRYSPSF QGQVTISADKSTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGFLRGDDCCGALDIWGQGTMTVTV
CAR22-27	727	QVQLQESGPGLVKPSETLTLCTSVSGGSINSYYSWIRQAPGKGLEWIAFTSHSGNVKYNPSLTG RVTIAVDTSKNQFYLEVTSVTAADTAVYFCARGLDPLFAYDAFEIWGLGTMTVTV
CAR22-28	728	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVK GRFTISRDNANKNSLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDDFWGSVDYWGQGTILTVTV
CAR22-29	729	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQ KFQGRVTMTTRDTSSTVYMESSLRSEDVAVYYCAREDDSSGYTSPFDYWGQGTILTVTV
CAR22-30	730	EVQLVESGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYMHVVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYA QKFQGRVTMTTRDTSISTAYMELSLRLSDDTAVYYCAREPASSWYGYYYMDVWGKGTILTVTV
CAR22-31	731	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYDINWVRQATGQGLEWMGWMNPNSGNTGYA QKFQGRVTMTNRNTSISTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGDSNYWSYGYMDVWGQGTILTVTV
CAR22-32	732	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQ KLQGRVTMTTDTSTSTAYMELSLRLSDDTAVYYCASFSSSDSYDYWGQGTILTVTV
CAR22-33	733	QVNLRESGPAIVKPTQTTLTCTFSGFSLNTFGMSVSWIRQPPGKALEWLALIDWDDDKYYSTS LRTRLTISKDTAKNQVVLRTNMDPMDATYYCARIYGGDRNTQAPYFFDLWGQGTILTVTV
CAR22-34	734	QVQLQESGPGLVKPSGTLTLTCAVSGASITSRHWWNVVRHSPGKGLEWIGQIYHSGTTTYPNSL GSRVTISVDKSKNQISLELRSVTAADTATYYCYVRDYLELATYYGMDVWGQGTITVTV
CAR22-35	735	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQ KFQGRVTMTTRDTSSTVYMESSLRSEDVAVYYCARDLAAAGNYYYGMDVWGQGTITVTV

CAR22-36	736	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARDDDFWSGGAFDIWGQGTITVTV
CAR22-37	737	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARPEGVSYYDSSVLDYWGQGTITVTV
CAR22-38	738	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRAEDTAVYYCARGGYGDYLDADFIDWGQGTITVTV

Таблица 9B. Вариабельные области тяжелой цепи молекул анти-CD22 антитела

Кандидат	SEQ ID NO:	Вариабельная область тяжелой цепи
CAR22-53	671	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYS DYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARDPYDFWSGYPDAFDIWGQGTIM VTVSS
CAR22-57	672	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNNNAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWYN DYVGSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARETDYGDYGAFDIWGQGTITVTV SS
CAR22-58	673	EVQLQQSGPGLVNPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTFYRSKWYND YAVSVKGRITISPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCAGGDYDYYGLDVWGQGTITVTVSS
CAR22-59	674	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVLSNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWYD DYASSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCARDRLQDGNWSDAFDVWGQG TMVTVSS
CAR22-60	675	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVLSNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWYD DYASSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCARDRLQDGNWSDAFDVWGQG TMVTVSS
CAR22-61	676	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVLSNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWYD DYASSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCARDRLQDGNWSDAFDVWGQG TMVTVSS
CAR22-62	677	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVLSNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWYD DYASSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCARDRLQDGNWSDAFDVWGQG TMVTVSS
CAR22-63	678	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVLSNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWYD DYASSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCARDRLQDGNWSDAFDVWGQG TMVTVSS
CAR22-64	679	EVQLQQSGPGLVKPSQTLPLTCAISGDSVLSNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWYD DYASSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCARVRLQDGNWSDAFDVWGQG TMVTVSS
CAR22-65	680	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSMLNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWYD DYASSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCARVRLQDGNWSDAFDVWGQG TMVTVSS

Таблица 10A. Вариабельные области легкой цепи молекул CD22 антитела

Кандидат	ID	Вариабельная область легкой цепи
m971	739	DIQMTQSPSSLASVGDRTITCRASQTIWYSLNWIYQQRPGKAPNLLIYAASSLQSGVPSRFSG RSGSGTDFLTITSSSLQAEDFATYYCQQQSYIPQTFGQGTGLEIK
CAR22-1	740	SYVLTQPPSASGTPGQVRITISCSGSSNIGSNYYVWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFS GSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGYVFGTGTGLTVL
CAR22-2	741	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGVSNR FSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYTSSTLNVFVFGTGTGLTVL
CAR22-3	742	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGVSNR FSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYTSSTPYVFGTGTGLTVL
CAR22-4	743	SSELTQDPVSVSALGQTVRITCQGDLSRSYYASWYQQKPGQAPVLIYIGKNNRPSGIPDRFSG SSSGNTASLTITGAQAEDADYYCNSRDSSGNHLVWVFGGGTGLTVL
CAR22-5	744	SSELTQDPVSVSALGQTVRITCQGDLSRSYYASWYQQKPGQAPVLIYIGKNNRPSGIPDRFSG SSSGNTASLTITGAQAEDADYYCNSRDSSGWFVFGGGTGLTVL
CAR22-6	745	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGVSNR FSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYTSSTLYVFGTGTGLTVL
CAR22-7	746	QSALTQPGSVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLIYDVSRRPSGVSNRF SGSQSGNTASLTISGLQAEDADYSCSSYAGSNTLVFGTGTGLTVL
CAR22-8	747	NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSSPTTVIYEDNQRPSPGVDRFS GSIDSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNPWFVFGGGTGLTVL
CAR22-9	748	SYVLTQPPSASGTPGQVRITISCSGSSNIGSNYYVWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFS GSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGPVFGGGTGLTVL
CAR22-10	749	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGVSNR FSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYTSSTLYVFGTGTGLTVL
CAR22-11	750	SSELTQDPVSVSALGQTVRITCQGDLSRSYYASWYQQKPGQAPVLIYIGKNNRPSGIPDRFSG SSSGDTDSLITITGAQAEDADYYCHSRDSSGNHLFVFGGGTGLTVL
CAR22-12	751	QSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGVSNR FSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYTSSTLYVFGTGTGLTVL

5	CAR22-13	752	NFMLTQPHSVSESPGKTVTIPCTGSSSGFASSYVQWYQQRPGSAPATVIYEDNQRPSPGVDRFS GSVDSSNSASLTISGLKTEDEAVYYCQSYDGATWVFGGGTKLTVL
	CAR22-14	753	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQYPGKAPKLMYDVNNRPSGVSSRF SGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYTSSSTLFFGAGTKVTVL
	CAR22-15	754	SSELTQDPVSVSVALGQTVRITCQGDLSRTYYATWYQQKPGQAPVLVIFYDENNRPSGIPDRFSG SSSGNTASLTITGTQAEDEADYCYSSRDSSGNPSCVFGGGTKLTVL
	CAR22-16	755	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGVSNR FSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYTSSSTWVFGGGTKLTVL
	CAR22-17	756	DVVMTQSPSLPLVPTGEPASISCRSSQSLLAGNGHNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQNPLTFGGGKLEIKR
10	CAR22-18	757	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYEVSNRPSGVSNR FSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYTSSSTLVFGTGKTVTVL
	CAR22-19	758	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGVSNR FSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYASSTLVFGGGTKVTVL
	CAR22-20	759	QSALTQPAYVSGSPGQSITISCTGTNSDVGRYNYVSWYQQHPGKAPKLMYEVSYRPSGVSNR FSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYTSSSTLDFGTGKTVTVL
	CAR22-21	760	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYKYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGVSNR FSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYTSSSTLVFGGGTKLTVL
	CAR22-22	761	HVILTQPPSASASLGASVKLTCTLSGSHSSYAIQWQQPEKGPRLMKVNSDGLSKGDGIP DRFSGSTSGAERYLTISLQSEDEADYCYQTWGSGMAIFGGGKTVTVL
15	CAR22-23	762	QSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYEVSKRPSGVDR FSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYTSSSTLVFGGGTKLTVL
	CAR22-24	763	SSELTQDPVSVSVALGQTVRITCQGDLSRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGNRPSGIPDRFSG SSSGNTASLTITGAQAEDEADYRNSRDSSGNPYVFGTGKTVTVL
	CAR22-25	764	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYEVSNRPSGVSNR FSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYTSSSTLVFGTGKTVTVL
	CAR22-26	765	DIVMTQSPSLPLVPTGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPPWTFGGGKLEIKR
	CAR22-27	766	EIVLTQSPSLPLVPTGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQVLTQTPPLTFGGGKTVDIKR
20	CAR22-28	767	SYVLTQPPSVSVAPGKTATITCGGTNIGSKNVHWYQQKPGQAPVLAIIYDSDRPSGIPERFSGS NSGNTATLTISRVEAGDEADYFCQVWSSSDHWVFGGGTKLTVL
	CAR22-29	768	SYELTQPPSVSVAPGETASACGGHNIRSKNVHWYQQKPGQAPVLVISYDGDPSGIPERFSGS NLGSTATLTISRVEAGDEADYCYQVWSDSDHYVFGTGKTVTVL
	CAR22-30	769	DIQMTQSPSSLASVGDRTITCRASQSINTYLNWYQQKPGKPKLLIYAASNLQSGVPSRFSG SGSGTHFTLTISLQPDDEFATYCYQQSYSSLLTFGGGKLEIK
	CAR22-31	770	QSVLTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGAPKLIYDADKRPSGISNRF SSGKSGNTASLTISGLQVEDEADYCYSSYAGGSTWVFGGGTKVTVL
	CAR22-32	771	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVTSNLAWYQQKPGQAPRLIYAASTRATGIPARFSG SGSGTEFTLTISMQSEDFAYFCQYHTWPPLTFGGGKVEIKT
30	CAR22-33	772	DVVMTQSPSLPLVPTGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPWTFGGGKLEIK
	CAR22-34	773	EIVLTQSPSLPLVPTGEPASISCRSSQSLLSDGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPD RFSGSGSGTDFTLQISGVETEDVGVYYCMQALQTSFGGQTKLEIK
	CAR22-35	774	SSELTQDPVSVSVALGQTVRITCQGDLSRSYFTSWYHQKPGQAPVLVIYGNRPSGIPDRFSGS SSGNTASLTITGAQAEDEGDYCYCDSDSSGDHIVFGGGTKLTVL
	CAR22-36	775	SSELTQDPVSVSVALGQTVRITCQGDLSRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGNRPSGIPDRFSG SSSGNTASLTITGAQAEDEADYCYNSRDSSGNHPVVFGGGKTVTVL
	CAR22-37	776	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYKHVSWYQHHPGKAPKLMYDVSNRPSGVSNR FSGSKSGNTASLTISGLQAEDEAHYCYVSYRNFNSLVFGTGKTVTVL
35	CAR22-38	777	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYEVSNRPSGVSNR FSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYTSSSTLVFGTGQTLTVL

Таблица 10В. Варибельные области легкой цепи молекул CD22 антитела

40	Кандидат	ID	Варибельная область легкой цепи
	CAR22-53	681	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKVIIEVNNRPSGVSHRF SGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYFCSSYTSGRITLVFGTGSKVTVLG
	CAR22-57	682	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSRNDIGAYESVSWYQQHPGNAPKLIHGVNNRPSGVDFRFS VSQSGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSHTTTSTLVFGTGKTVTVLG
	CAR22-58	683	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMYEVINRPSGVSHRF SGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYTSSSTYVFGTGKTVTVLG
	CAR22-59	684	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGGFNYVSWYQQHAGEAPKLMYEVNTNRPSGVSDRF SGSKSDNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYASGPLYVFGTGKTVTVLG
45	CAR22-60	685	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGGFNYVSWYQQHPGKAPKLMYEVSNRPSGVSNRF SGTKSGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYTSSSTLVFGTGKTVTVLG

CAR22-61	686	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSNRPSGVSNR FSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYTSSSTLYVFGTGTQKTVTLG
CAR22-62	687	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIDVSNRPSGVSNR FSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYTSSSTLYVFGTGTQKTVTLG
CAR22-63	688	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSNRPSGVSNR FSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYTSSSTLYVFGTGTQKTVTLG
CAR22-64	689	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIDVSNRPSGVSNR FSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYTSSSTLYVFGTGTQKTVTLG
CAR22-65	690	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIDVSNRPSGVSNR FSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYTSSSTLYVFGTGTQKTVTLG

В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен содержит HC CDR1, HC CDR2 и HC CDR3 любых аминокислотных последовательностей тяжелой цепи связывающего домена, перечисленных в **таблице 9А или 9В**. В вариантах осуществления антигенсвязывающий домен дополнительно содержит LC CDR1, LC CDR2 и LC CDR3. В вариантах осуществления антигенсвязывающий домен содержит LC CDR1, LC CDR2 и LC CDR3 любых аминокислотных последовательностей легкой цепи связывающего домена, перечисленных в **таблице 10А или 10В**.

В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен содержит один, два или все из: LC CDR1, LC CDR2 и LC CDR3, любых аминокислотных последовательностей легкой цепи связывающего домена, перечисленных в **таблице 10А или 10В**, и один, два или все из: HC CDR1, HC CDR2 и HC CDR3, любых аминокислотных последовательностей тяжелой цепи связывающего домена, перечисленных в **таблице 9А или 9В**.

В некоторых вариантах осуществления CDR определяются в соответствии с нумерацией Kabat, нумерацией Chothia или их комбинации.

Порядок, в котором находятся домены VL и VH в scFv может меняться (например, в направлении VL-VH или VH-VL), при этом любые три или четыре копии "G4S" (SEQ ID NO:18) субъединиц, в которых каждая субъединица содержит последовательность GGGGS (SEQ ID NO:18) (например, (G4S)₃ (SEQ ID NO:107) или (G4S)₄ (SEQ ID NO:106)), могут соединять переменные домены с образованием полного домена scFv. Альтернативно, конструкция CAR может включать, например, линкер, включающий последовательность GSTSGSGKPGSGEGSTKG (SEQ ID NO: 1322).

Все эти клоны содержали изменение остатка Q/K в сигнальном домене костимулирующего домена, полученного из цепи CD3-дзета.

Конструкции CAR20

Выделяли анти-CD20 одноцепочечные переменные фрагменты. См. **таблицы 11А и 11В**. Anti-CD20 ScFv клонировали в лентивирусные векторы экспрессии CAR с цепью CD3-дзета и 4-1BB костимулирующей молекулой. Содержащие CAR плазмиды амплифицировали с помощью бактериальной трансформации в клетках STBL3, а затем в Maxiprep с использованием не содержащего эндотоксина набора Qiagen Plasmid Maxi. Лентивирусный супернатант получали в клетках 293Т стандартными методами.

Последовательности CAR показаны ниже в **таблицах 11А и 11В**. В настоящем описании раскрыты дополнительные компоненты CAR (например, лидерный, шарнирный, трансмембранный и сигнальный домены).

Таблица 11А: Конструкции CD20 CAR крысы

Название	SEQ ID NO:	последовательность
CAR20-1 scFv домен	800	qqlvqspgelpkpgesvkisctseytftdyafhwvkqapgklkwmgwintysgkptyddfkgrfvfslsartanlqisnlknedt atyfcargayygyrdwftwywgqgtltvtvssggsgggsgggsgggsgggsgdivmtqtpssqavsagekvmtscssqsllysenkknly awyqqkpgqspklliywastresgvpdrfigsgsgtdftltissvqaedlavyyccqyyfnppwtfgggkklk
CAR20-1 scFv домен nt	801	caaatcaactggctccagtcggcctgagctgaagaagccgggagaatccgtgaagatcctcgaagacctcgagtagaccttactgact acgccttcactgggtcaagcaggcacctgggaagccctgaagtggatgggctggatcaacacttactcggggaagccaactacgccgat

[illegible]

[illegible]

			ctacttctgctccaacacaactcctggccccctgaccttgggtcgggcaccaagctggagatcaaggatcgaccaccatcaccatcatcatc ac
CAR20-4 - растворимый scFv -aa	821		malpvtalllplalllhaarpqvtlkesgpgilqpsqtslctctfrfslstygmvgwirqpsgkglewladlwdddkhynpslknrltskd tsknqaflikitnvdadtatyycarssttdgivyvmvwmvvgqgasvtvssggsgsgsgsgsgsgsgsdvqmtqspillsasvgdavti nckasqinrylnwyqqklgeprllriysanslqtgiprsfsgsgsgadflititspqpedvatyfcqlhnswppltfgsgtkleikgshhhhhh hh
CAR20- 4 - полный - nt	822		atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgtccacgccgctcggccccaggtcacgtgaaggaaatcggccctggaa ttctgcagcccaagccagaccctctcgttacttgcaccttcacccgcttctcactgtccacttacggaatgtccgtgggatggattcggcagccag cggaaagggttggagtgctgcgcgacatttggggatgacgacaagcattacaaccttagcctgaagaatcgggtcaccatcagcaaga cacctccaagaaccagcgcttctgaagatcaccaacgttgataccgccgacactgcaacatactattgtgccctcctcaaccaccgatggg atcgtgacctacgtgatgagcgtctggggccaggagcttccgtgaccgtgtcctccggcggtggaggtcagggggggcgctcggctcggag ggggtggaagcggagaggaggctccgacgtgcagatgactcagctccccgtcgtcctgttccgctcctcgtcggcgacgccgtgactattaac tgcaagcgttcccagaacatcaatcggtaactgactgtacagcaaaaactgggagaaggccgagacttctcatctaccgcccaactccc tgcaaaactggcatcccgctgaggttgcagcgatcagcgcttgggtccgacttacttgcacatcagaccctcagccgaagatgtggccac ctacttctgctccaacacaactcctggccccctgaccttgggttccggaccaagctggagatcaagaccactaccacccagcaccgagggccacc accctggctcctaccatcgcctcccagcctctgtccctgcgtccggagggcatgtagaccgcagctgtgtggggccgtgcataccggggtctt gacttcgctcgcgatatctacatttggggccccctgtgctggtaacttgcggggctcgtcgtttcactcgtgactactcttacttgaagcggcttg gaagaagctcgtgtacatctttaagcaacctctcatgagggcctgtgcagactactacaagagaggacggctgttactcggcgttccagaggag gagggaagcgcgctcgaactcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgtccagcctacaagcagggggcagaaccagctctacaacgaa ctcaacttctgtcggagagaggagtacgacgtcgtcggacaagcggagagagacgggaccagcaaatggggcggaagccgcgcagaaagaa tccccaaaggggcctgtacaacgagctccaaaaggataaagatggcagaagcctatagcagatgggtatgaagagggggaacgcagaagaggc aaagggccacgacggactgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcatatgacggccctgccgctcgg
CAR20- 4 - полный - aa	823		malpvtalllplalllhaarpqvtlkesgpgilqpsqtslctctfrfslstygmvgwirqpsgkglewladlwdddkhynpslknrltskd tsknqaflikitnvdadtatyycarssttdgivyvmvwmvvgqgasvtvssggsgsgsgsgsgsgsgsdvqmtqspillsasvgdavti nckasqinrylnwyqqklgeprllriysanslqtgiprsfsgsgsgadflititspqpedvatyfcqlhnswppltfgsgtkleiktpprpt paptiasqplsrlrpearcpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvllslvitlyckrrgklllyfkqpfmrpvqtqeedgcsrfp ggcelrvkfsrsadapaykqgnqlynelnlgrreeydvldkrgrdpemggkprkrnpqeglynelqkdkmaeyseigmkgerrrk ghdglyqlstatkdydalhmqlppr
CAR20-5 scFv домен	824		evqlvesggglvqpgtslklscvasgftfssgmqwirapkkglewisgiydsykksyadsvkgrftisrdnsknlylemnslrsedat yycaksayyykydyfdywgqvmvmtvssggsgsgsgsgsgsgsgsdqmtqspillsaslgdkvtitcagqsninkyiawyqq kpgkaprllirytstlesgtpsrfsysgsgrdysfisisnvesgdvasyyclqyddlpytfgpgtklelk
CAR20-5 scFv домен nt	825		gaggtccagcttgtggaatcaggaggcggactcgtccagccgggtactagcctgaagctcagctgtgtggccagcggtttaccttctgtcctc cgggatgcagtgattcggcaggtcctccaagaaggactggaatggatctcgggcatctactacgactctgacaagaagtctcatgccgattc cgtgaaaggctcgttaccatctcccgggacaacacgaagaactctgtactcagatgaactccttgcgtcccgagataccgcaactatt actcgcgcaagtcggcctactacggctacaaggactacttgcactattggggccaggagtgatgtgacgtgtcctccggcgtggaggt cagggggggcgctcgggaggggtggaagcggagggagggctccgacatccaaatgacacagtcaccccttcttcttccgcgagcc tgggagataaagtcaccattacgtgccaagcgtcccagaacatcaacaagtacatcgcctgtaccagcagaaccgggaaaggccccgcg ctgctgattagatacactcgtacttggatccggcactccatcaagattcagcggctcggcagcgggaggggactactcgttctcatctccaa tgtggagtcggggacgtggccagctactattgctcgaatacagacgatctgcccacacttggaccttgaaccaagctggaactcaag
CAR20-5 - растворимый scFv - nt	826		atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgtccacgccgctcggcccagggtccagctgttgggaatcaggaggcggac tcgtccagccgggtactagcctgaagctcagctgtgtggccagcgggtttaccttctgtcctccgggatcagtgattcggcaggtcctccaa aagggactggaatggatctcgggcatctactacgactcgtacaagaagtcctacgccgattcgtgaaaggctcgttaccatctcccggaca acagcaagaacactctgtactcagatgaactccttgcgtccgaggataccgcaactattactcgcgaactcgtccgactactacggctactac ggactactcgtactattggggccaggagtgatgtgaccgtgtcctccggcggtggaggtcagggggggcgctcgggaggggggtgga agcggaggaggaggtcgcacatcaaatgacacagtcaccccttcttcttccgcagcgtggagagataaaggctaccattacgtgccaaagc tcccagaacatcaacaagtacatcgcctgtgacagcagaaccgggaaaggcccccggtcgtgattagatacactcgtacttgaatcc ggcactccatcaagattcagcggctcggcagcgggagggactactcgttctccatctccaatgtggagtcggggacgtggccagctactatt gcttgcatacagacgatctgcccacacttgcgacctggaaccaagctggaactcaaggatcgaccaccatcaccatcatcatcac
CAR20-5 - растворимый scFv -aa	827		malpvtalllplalllhaarpevqlvesggglvqpgtslklscvasgftfssgmqwirapkkglewisgiydsykksyadsvkgrftisrd nsknlylemnslrsedatyyycaksayyykydyfdywgqvmvmtvssggsgsgsgsgsgsgsgsdqmtqspillsaslgdkvt itcqaqsninkyiawyqqkpgkaprllirytstlesgtpsrfsysgsgrdysfisisnvesgdvasyyclqyddlpytfgpgtklelkshhhhhh hhh
CAR20- 5 - полный - nt	828		atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgtccacgccgctcggcccagggtccagctgttgggaatcaggaggcggac tcgtccagccgggtactagcctgaagctcagctgtgtggccagcgggtttaccttctgtcctccgggatcagtgattcggcaggtcctccaa aagggactggaatggatctcgggcatctactacgactcgtacaagaagtcctacgccgattcgtgaaaggctcgttaccatctcccggaca acagcaagaacactctgtactcagatgaactccttgcgtccgaggataccgcaactattactcgcgaactcgtccgactactacggctactac ggactactcgtactattggggccaggagtgatgtgaccgtgtcctccggcggtggaggtcagggggggcgctcgggaggggggtgga agcggaggaggaggtcgcacatcaaatgacacagtcaccccttcttcttccgcagcgtggagagataaaggctaccattacgtgccaaagc tcccagaacatcaacaagtacatcgcctgtgacagcagaaccgggaaaggcccccggtcgtgattagatacactcgtacttgaatcc ggcactccatcaagattcagcggctcggcagcgggagggactactcgttctccatctccaatgtggagtcggggacgtggccagctactatt gcttgcatacagacgatctgcccacacttgcgacctggaaccaagctggaactcaagaccactaccacccagcaccgagggccaccaccgccg gtcctaccatcgcctcccagcctctgtccctgcgtccggagggcatgtagaccgcagctgtgtggggccgtgcataccgggggtcttgacttcg cctgcgatatctacatttggggccccctgtgctggtaacttgcggggctcgtcgtttcactcgtgactactcttacttgaagcgggtcgggaagaag ctcgtgtacatcttattgaacacctctatgacgctgtgcagactactcaagaggagagacgctgttactcgcgttccagcgtcagaggaggaag cgcgctcggaaactcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctacaagcagggggcagaaccagctctacacgaactcaatctt ggctcggagagaggagtacgactgctgcgacaagcggagaggacgggaccagaaatggcggggaagccgcgcagaaagaatccccaa agggcgtcgtcaacagagctccaaaaggataaagatggcagaagcctatagcagatgggtatgaagagggggaacgcagaagaggcnaaggcca cgacggactgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcatatgacggccctccgctcgg
CAR20- 5 - полный - aa	829		malpvtalllplalllhaarpevqlvesggglvqpgtslklscvasgftfssgmqwirapkkglewisgiydsykksyadsvkgrftisrd nsknlylemnslrsedatyyycaksayyykydyfdywgqvmvmtvssggsgsgsgsgsgsgsgsdqmtqspillsaslgdkvt itcqaqsninkyiawyqqkpgkaprllirytstlesgtpsrfsysgsgrdysfisisnvesgdvasyyclqyddlpytfgpgtklelktppr ptpaptiasqplsrlrpearcpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvllslvitlyckrrgklllyfkqpfmrpvqtqeedgcsrfp eeggcelrvkfsrsadapaykqgnqlynelnlgrreeydvldkrgrdpemggkprkrnpqeglynelqkdkmaeyseigmkgerrrk gkghdglyqlstatkdydalhmqlppr
CAR20-6 scFv домен	830		qvtlkesgpgllqpsqtslctfagfslnthmgvgwirqpsgkglewlaniwdddkyynpslknrltmskdsnnqaflikitnvdadt atyycariegspvttvdywgqvmvmtvssggsgsgsgsgsgsgsgsdqmtqspillsasvgdvrtinckasqinrylnwyqq klgeapkllynnanslqtgiprsfsgsgsgdflititslqpadvatyfcqlhnsrpltfsgstleik

5	CAR20-6 scFv домен nt	831	caagtcactcttaaggaatccgggccaggactgttgacgccgagccagaccctgtccctcactgtgaccttgcggcgcttttactgaacacccac ggaatggcgctgggatggattagcgagccctcgggaaggagactggatggctggcccaacttgggtgggacgacgacaagattactaacacc gagcctcaagaaccgctgactatgtccaaggatactccaacaaccaggccttctgaaaactaactacgtgataccgctgacaccgcaacg tactactgcccggatcgaaaggttccccctgtgacaactgtgttcgactactggggacaggcgctgatgtgacctgtccctccggcggtg gaggtcagggggggggcggtcgggaaggggggtggaagcgaggaggaggtccgacatccaatgacctgacctgactgttctgtcg cctcggctggcgacagagtaccattactgcaaaagcgtccagaacatcaaccgctacctgaattggtaccagcagaagctgggggaagcc ccgaagctgtgatctaacgcgaacagcctccagactggtattcttcccggttctccgggagcggtcgggtaccgatttaccctaccat ctctcccttcaaccgctgacgtggccacctacttctgttgaacataattctcggcctgtgaccttgggaagcgccactatcctcgagatcaag
10	CAR20-6 - растворимый scFv - nt	832	atggccctccctgtcaccgcccctgtgcttccgctggctcttctgtccacgccgctcggcccaagtactcttaaggaatccggggccaggact gttgacgccgagccagaccctgtccctcactgtgaccttgcggcgcttttactgaacacccacggaatggcgctgggatggattagcagccct cgggaaggagactggatggctggccaacttgggtgggacgacgacaagtattacaaccgagcctcaagaaccgctgactatgtccaag gatactccaacaaccaggccttctgaaaactactaacgtggataccgctgacaccgcaacgtactactgcccggatcgaaaggttcccccg tcgtgacaactgtgttcgactactgggacagggcggtgatgtgacctgtctcctcggcggtggaggtcagggggggcggtcgggaggg gggtggaagcgaggaggagggtccgacatccaatgacctgacctgacttctgtcggcctcggtcggcgacagagtaccattactg caaaagctcccagaacatcaaccgctacctgaattggtaccagcagaagctgggggaagccccgaagctgtgatctacaacgcgaacagcc tccagactggtattcttcccggttctcgggagcggtcgggtaccgatttaccctaccatctctcccttcaaccgctgacgtggccacctta cttctgttgaacataattctcggcctgtgaccttgggaagcgccactatcctcgagatcaaggagctgcaccacctaccatcatcatcac
20	CAR20-6 - растворимый scFv - aa	833	malpvtallplallhaarpqvtlkesgpgllqpsqtlstctfagfslnthmgvvgwirqpsgkglewlaniwdddkynpslknrltms kdtstnnqaflikitnvtdatatyariesspvtvtdywgqgvmtvssggggsgggsgggsgggsggsgdiqmtqspflsasvgdrv tinckasqnirynlwyqqklgeapkllynnanslqtgiprsfsgsgtdftlisslqpadvatyfclqhnrsrlftsgstleikgshhhhhh hh
15	CAR20-6 - полный - nt	834	atggccctccctgtcaccgcccctgtgcttccgctggctcttctgtccacgccgctcggcccaagtactcttaaggaatccggggccaggact gttgacgccgagccagaccctgtccctcactgtgaccttgcggcgcttttactgaacacccacggaatggcgctgggatggattagcagccct cgggaaggagactggatggctggccaacttgggtgggacgacgacaagtattacaaccgagcctcaagaaccgctgactatgtccaag gatactccaacaaccaggccttctgaaaactactaacgtggataccgctgacaccgcaacgtactactgcccggatcgaaaggttcccccg tcgtgacaactgtgttcgactactgggacagggcggtgatgtgacctgtctcctcggcggtggaggtcagggggggcggtcgggaggg gggtggaagcgaggaggagggtccgacatccaatgacctgacctgacttctgtcggcctcggtcggcgacagagtaccattactg caaaagctcccagaacatcaaccgctacctgaattggtaccagcagaagctgggggaagccccgaagctgtgatctacaacgcgaacagcc tccagactggtattcttcccggttctcgggagcggtcgggtaccgatttaccctaccatctctcccttcaaccgctgacgtggccacctta cttctgttgaacataattctcggcctgtgaccttgggaagcgccactatcctcgagatcaagaccactaccaccagaccagccaccaccacc cggtcctaccatcgccctccagccttctgtcctcgttccggagcatgtagaccgcgagctgggtggggcggtcgcataccggggtcttgactt cgctcgcgatactacatttggggcccctctgctgtgacttctcggggtcctgctgttctactcgtgatcacttcttactgtaagcgcggtcgggaaga agctcgtgtacatctttaaagcaaccctcatgagcgctgtgcagactactcaagaggagagcgctgttctatcgccgttccagagaggagga aggcggtcgcgaactcgcgctgaattcagccgcagcgagatgctccagcctacaagcaggggcgagaaccagcttacaacgaactcaatc ttggctcgagagaggagtagcagctgtgacaaagcgagagagacgggaccagaaatggcggggaagccgcgcagaaagaatcccaa gaggcgctgtacaacgagctccaaaagataaagtgacgaagcctatagcgagattgtgatgaaggggaacgcagaaagagcgcaaaagcg cacgacggactgtaccagggactcagcaccgccaccaagacacctatgacgtcttcatatcagggccctcggcgcctcgg
25	CAR20-6 - полный - aa	835	malpvtallplallhaarpqvtlkesgpgllqpsqtlstctfagfslnthmgvvgwirqpsgkglewlaniwdddkynpslknrltms kdtstnnqaflikitnvtdatatyariesspvtvtdywgqgvmtvssggggsgggsgggsgggsggsgdiqmtqspflsasvgdrv tinckasqnirynlwyqqklgeapkllynnanslqtgiprsfsgsgtdftlisslqpadvatyfclqhnrsrlftsgstleikttpprpttp aptiasqplslrpeacrpaaggavhtgldfacdiyiwaplagtcgvllslvitlyckrgkllyfktqpfmrpvqtqeedgcsrfpfeeg geclrvkfsrsadapaykqgnqlynelnlgrrreydvldkrgrdpemggkprkrnpqeglynelqkdkaeayseigmkgerrrgk hdglyqglstaktdydlahmqalppr
30	CAR20-7 scFv домен	836	qvltkesgpgmlqpskltstlscfsfslstsgmvmvswirqpsgkslewlaiawdgdkiynpslksrvtskdtstnqvflritsvdiadt yyctrrdydvgyyfdfwqgvmtvssggggsgggsgggsgggskvltqspitaaspgkvitclassrvsnivywyqqksag pkliystsslasgvprrfsgsgtsysltintmeadaatyachqwssnpwtfgggtklelk
35	CAR20-7 scFv домен nt	837	caagtcaccctgaaagaatccgggtcccgaatgctgcagccatccaagacgtgtcccttactatgctccttccgggttaccgcttcaacttcc gggatggtgtgcatgacgacagaccgagcggaaagtccctggagtggctggcgcccatcgcatggatggcgataagttactacaacc gagcctgaagtaagggtcactgtgtccaaggacacctccaacacccaagtgttcttccgacacctccgttgacattgctgacaccgccacc tattactgactcggcgactacgacgtgggtcactactacttctgatttctgggacagaggtgtcatgtgacctgtctcctcggcggtgagg ctcagggggggcggtcgggaggggggtggaagcgaggaggaggtcctcaagattgtgctgaccagagccccactattaccgccgcctc cccgggggaaaaggtaccatcactgtgtcgtcctcagcgtgtgcaaatatctactgtatcagcagaagtcggcgccagccccagctg ctgatctacgcacctcctcctcgcgtcgggagccttaccgggttctgtcgtcgggaagctgacatcctccaacacacatg gaagccgagagcgtgccacttacttccaccagtggtcgcagcaacccttgacttccgggtgaggaccaccaactcgagctcaag
40	CAR20-7 - растворимый scFv - nt	838	atggccctccctgtcaccgcccctgtgcttccgctggctcttctgtccacgccgctcggcccaagtaccctgaaagaatccgggtcccgaat gtgcagccatccaagacgctgtcccttactatgctccttctcgggttgcagccttcaacttccgggatggtgtgtcatggatcagacagccgag cggaaggtccctggagtggctggcgccatcgcatggatggcgataagtactacaaccgagcctgaagtcaagggtcactgtgtccaagg acacctcaacacccaagtgttcttccggaactcctcgtgacattgctgacaccgccacttactactcagccgagactcagcgactcagctgggc tactactacttgcatttctgggacaggggtgtcatgtgtgacctgtcctcggcggtggaaggtcagggggggcggtcgggaggggggtg aagcgaggaggaggtccaagattgtgctgaccagagccccactattaccgcccctcccgggggaaaaggtaccatcacttctgtcgt cgctcctacgcgtgtcgaatatctactgtatcagcagaagtcggcgccagccccaaagctgtgatctactcagcctcctcctcgtcgtgga gtgccttaccgggttctgtcgtcgggaagcggaaccagctactccttgaccatcaacacatggaagcgaggagcgtgccacttactactgcca ccagtgctgcagcaacccttgacttctgggtgaggcaccaaactcagctcaagggtatgcaccacctaccatcatcatcac
45	CAR20-7 - растворимый scFv - aa	839	malpvtallplallhaarpqvtlkesgpgmlqpskltstlscfsfslstsgmvmvswirqpsgkslewlaiawdgdkiynpslksrvtsk dtstnqvflritsvdiadtatyctrrdydvgyyfdfwqgvmtvssggggsgggsgggsgggsgggskvltqspitaaspgkvitcl assrvsnivywyqqksaspkllystsslasgvprrfsgsgtsysltintmeadaatyachqwssnpwtfgggtklkshhhhhhhh
45	CAR20-7 - полный - nt	840	atggccctccctgtcaccgcccctgtgcttccgctggctcttctgtccacgccgctcggcccaagtaccctgaaagaatccgggtcccgaat gtgcagccatccaagacgctgtcccttactatgctccttctcgggttgcagccttcaacttccgggatggtgtgtcatggatcagacagccgag cggaaggtccctggagtggctggcgccatcgcatggatggcgataagtactacaaccgagcctgaagtcaagggtcactgtgtccaagg acacctcaacacccaagtgttcttccggaactcctcgtgacattgctgacaccgccacttactactcagccgagactcagcgactcagctgggc tactactacttgcatttctgggacaggggtgtcatgtgtgacctgtcctcggcggtggaaggtcagggggggcggtcgggaggggggtg aagcgaggaggaggtccaagattgtgctgaccagagccccactattaccgcccctcccgggggaaaaggtaccatcacttctgtcgt cgctcctacgcgtgtcgaatatctactgtatcagcagaagtcggcgccagccccaaagctgtgatctactcagcctcctcctcgtcgtgga gtgccttaccgggttctgtcgtcgggaagcggaaccagctactccttgaccatcaacacatggaagcgaggagcgtgccacttactactgcca ccagtgctgcagcaacccttgacttctgggtgaggcaccaaactcagctcaagggtatgcaccacctaccatcatcatcac
45	CAR20-7 - полный - nt	840	atggccctccctgtcaccgcccctgtgcttccgctggctcttctgtccacgccgctcggcccaagtaccctgaaagaatccgggtcccgaat gtgcagccatccaagacgctgtcccttactatgctccttctcgggttgcagccttcaacttccgggatggtgtgtcatggatcagacagccgag cggaaggtccctggagtggctggcgccatcgcatggatggcgataagtactacaaccgagcctgaagtcaagggtcactgtgtccaagg acacctcaacacccaagtgttcttccggaactcctcgtgacattgctgacaccgccacttactactcagccgagactcagcgactcagctgggc tactactacttgcatttctgggacaggggtgtcatgtgtgacctgtcctcggcggtggaaggtcagggggggcggtcgggaggggggtg aagcgaggaggaggtccaagattgtgctgaccagagccccactattaccgcccctcccgggggaaaaggtaccatcacttctgtcgt cgctcctacgcgtgtcgaatatctactgtatcagcagaagtcggcgccagccccaaagctgtgatctactcagcctcctcctcgtcgtgga gtgccttaccgggttctgtcgtcgggaagcggaaccagctactccttgaccatcaacacatggaagcgaggagcgtgccacttactactgcca ccagtgctgcagcaacccttgacttctgggtgaggcaccaaactcagctcaagggtatgcaccacctaccatcatcatcac

[illegible]

[illegible]

[illegible]

		ctgtacaacgagctccaaaagataaagatggcagaagaagcctatagcgagattggtatgaaaaggggaacgcagaagaagcgaagccacgacg gactgtaccaggaggactcagcaccgcccaaggacacacctgacgtctctcacatgcaggccctgccgcctcgg
CAR20- 12 - полный - aa	871	malpvtallplalllhaarppvltqpksvstslstvlksckinsnigssyfiwhvyqqhgegrspptmiyrdkkrphgvpdfrfsgsidsnnsa flinnvqtdeaiyfcshsydsiginivfgggtklvlvgggsgggsgggsgggsgggseqlvsgsggvlqpggrslklscclagstfkskygmn wirqapgkglewvassistsiyiyadvtkgrftrtsrenakntilylqmtslrsedailyarhdysysywgqgvmtvststtpaprpptp aptiasqplslrpeacrpaaggavhtrglfdacdiyiwaplagtcgvllslvitlyckrgkrkllyifkqpfmrvpqtqeedgcscrfeeeg gcclrvkfsrsadapaykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrrdpemggkprkrnpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgk hdglyqglstatkdydalhmqalppr
CAR20-13 scFv домен	872	dvqmtqspillsasvgdavtincasqnirynlwnyqqklgegpdllyianslqtgiprsfsgsgsgadfltitstppqpedvatyfcqlhns pltfsgtkleikggggsgggsgggsgggsgggsgvltkesspgilqpsqtlstctfrfslstygmsvqgwrqpskgglewladwiddk hynpslknrltskdsknqaflikitnvtdatatyarsstdgityvmdvwgqgasvtvss
CAR20-13 scFv домен nt	873	gacgtgcagatgactcagtccecgctgctcctgtcccgctcgcgcgcacgccgtgactataactgcaaggcgtccagaacatcaatcggt acctgaactggtaccagcaaaaactgggagaaggcccgagacttctcatctactccgcaactccctgcaaaactggcatcccgctgaggttcag cggatcagcggctcgtggtgccgacttcaattgaccatcagcagccctcagcccgaaagtgtgcccactacttctgcctccaacacaactcctggc ccctgacctgtgttcgggcaccaagctggagatcaaggcggcgtggaggtcagggggggggcgcgctcggaggggggtggaagcggaggag ggaggtctccaaagctacgctgaaggatcgggccctggaaattctgcagcaagccagacccctcgtctacttgcctcaccgctcaccgctcact gtccacttacggaatgtccgtgggagtgattcggcagccagcgcgaaagggttggagattgctgcccagacattgtgtgggatgacgacaagca ttacaacccatgcctgaagaatcggtccatcatcagcaaaagacacctccaagaaccaggcgcttctgaagatcaccaactgtgataccgccga cactgcaacatactattgtcccgctcctcaaccacgatggatcgtgacctgatgtagacgactgtggggccagggaactcctgacccgtg tcctcc
CAR20-13 - растворимый scFv - nt	874	atggccctccctgtaccgccctgctgcttcgctggctcttctgtctccagccgctcggcccgcacgtgcagatgactcagtcctccgctcgtcgtc tccgctcctcgtcggcgacgcgctgactattaaactgcaaggcgtcccaagaacatcaatcgactgaactgtaccagcaaaaaactgggagaa ggcgccgagacttctcatctactccgcaactccctgcaaaactggcatcccgctcgggttcagcggatcaggtcctgtgtccgacttcaattgacc atcacagccctcagcccggaagatgtggccacctacttctgcctccaacacaactcctggcctcggcaccagcttggctgcggcaccagctgga tcaagggcggtggaggtcagggggggggcgctcgggaggggggtggaagcggaggagagggtcccaagtacacgtggaaggatcggg ccctggaaattctgcagccaaagcagacctctcgtcttactgtcaccttaccctccttctcactgttccacttaccggaatgtccgtgggatgattcgg cagccagcggaaagggttggagtgctgcgcgacatttgggtggatgacgacaagcattacacacccatagctgaagaatcggctcactcat agcaaaagacacctccaagaaccaggcgttctgaagatcaccaacgttgataccgccgacactgcaacatactattgtcccgcctcctcaacca ccgatgggatcgtgacctacgtgatggagctctggggccaggagacttccgtgaccgtgtcctcaccactaccaccagcaccgagggcacc accctggctccactcgcctcccgactgttccctgcgtcggagcgatgtagaccgcagctgtgtggggccgtgctacaccggggtctt gacttgcctcgcgatactatcttggccctcgtcgtgacttgcgggctcgtcgttcttgccttactgtgatactcttgaatgcggctg gaagaagctgctgtacatctttaagcaacccctcatgaggcctgtgcagactactcaagaggagacggctgttcatgccgttccagaggag gaggaaggcggtgcgaactcgcgctgaattcagccgcagcgagatgtccagcctacaagcaggggcagaaccagcttacaacgaa ctcaattctgtcgcgagagaggatgacgctgtcgtgacaagcggagaggagcggcagaagaatggcggaagccgcgagaaagaa tcccaagagggcggtgataacgagctccaagaaggataagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagaggc aaaggccacgacggactgtaccaggagactcagcaccgcccaaggacacctatgacgtctctcacatgcaggccctgccgcctcgg
CAR20-13 - растворимый scFv - aa	875	malpvtallplalllhaarpdvqmtqspillsasvgdavtincasqnirynlwnyqqklgegpdllyianslqtgiprsfsgsgsgadfltit spqpedvatyfcqlhnswnpltfsgtkleikggggsgggsgggsgggsgvltkesspgilqpsqtlstctfrfslstygmsvqwrqp sgkglewladwiddkhynpslknrltskdsknqaflikitnvtdatatyarsstdgityvmdvwgqgasvtvssghshhhhh hh
CAR20-13 - полный nt	876	atggccctccctgtaccgccctgctgcttcgctggctcttctgtctccagccgctcggcccgcacgtgcagatgactcagtcctccgctcgtcgtc tccgctcctcgtcggcgacgcgctgactattaaactgcaaggcgtcccaagaacatcaatcgactgaactgtaccagcaaaaaactgggagaa ggcgccgagacttctcatctactccgcaactccctgcaaaactggcatcccgctcgggttcagcggatcaggtcctgtgtccgacttcaattgacc atcacagccctcagcccggaagatgtggccacctacttctgcctccaacacaactcctggcctcggcaccagcttggctgcggcaccagctgga tcaagggcggtggaggtcagggggggggcgctcgggaggggggtggaagcggaggagagggtcccaagtacacgtggaaggatcggg ccctggaaattctgcagccaaagcagacctctcgtcttactgtcaccttaccctccttctcactgttccacttaccggaatgtccgtgggatgattcgg cagccagcggaaagggttggagtgctgcgcgacatttgggtggatgacgacaagcattacacacccatagctgaagaatcggctcactcat agcaaaagacacctccaagaaccaggcgttctgaagatcaccaacgttgataccgccgacactgcaacatactattgtcccgcctcctcaacca ccgatgggatcgtgacctacgtgatggagctctggggccaggagacttccgtgaccgtgtcctcaccactaccaccagcaccgagggcacc accctggctccactcgcctcccgactgttccctgcgtcggagcgatgtagaccgcagctgtgtggggccgtgctacaccggggtctt gacttgcctcgcgatactatcttggccctcgtcgtgacttgcgggctcgtcgttcttgccttactgtgatactcttgaatgcggctg gaagaagctgctgtacatctttaagcaacccctcatgaggcctgtgcagactactcaagaggagacggctgttcatgccgttccagaggag gaggaaggcggtgcgaactcgcgctgaattcagccgcagcgagatgtccagcctacaagcaggggcagaaccagcttacaacgaa ctcaattctgtcgcgagagaggatgacgctgtcgtgacaagcggagaggagcggcagaagaatggcggaagccgcgagaaagaa tcccaagagggcggtgataacgagctccaagaaggataagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagaggc aaaggccacgacggactgtaccaggagactcagcaccgcccaaggacacctatgacgtctctcacatgcaggccctgccgcctcgg
CAR20-13 - полный aa	877	malpvtallplalllhaarpdvqmtqspillsasvgdavtincasqnirynlwnyqqklgegpdllyianslqtgiprsfsgsgsgadfltit spqpedvatyfcqlhnswnpltfsgtkleikggggsgggsgggsgggsgvltkesspgilqpsqtlstctfrfslstygmsvqwrqp sgkglewladwiddkhynpslknrltskdsknqaflikitnvtdatatyarsstdgityvmdvwgqgasvtvststtpaprpptp paptiasqplslrpeacrpaaggavhtrglfdacdiyiwaplagtcgvllslvitlyckrgkrkllyifkqpfmrvpqtqeedgcscrfeeeg ggcelrvkfsrsadapaykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrrdpemggkprkrnpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgk ghdglyqglstatkdydalhmqalppr
CAR20-14 scFv домен	878	dqmtqspfsasvgdvrtincasqnirynlwnyqqklgeapkllyianslqtgiprsfsgsgsgdfltitsslqpadvatyfcqlhnsrpl tfsgtgleikggggsgggsgggsgggsgggsgvltkesspgilqpsqtlstctfagfslnthmgvqgwrqpskgglewlaniwdddky ynpslknrltmskdsnnqaflikitnvtdatatyariespsvvtvfywgqgvmtvss
CAR20-14 scFv домен nt	879	gacatcaaatgaccagctcactagcttctgtcggcctcggcgcgcagacgtgacattaaactgcaaaagcgtccagaacatcaacccgt acctgaattgtaccagcagaagctgggggaaggccccgaagctgctgatctacaacgcgaacagcctccagactgtattcttccccggttct cgggagcggctcgggtaccgatttcaacctcaccctcactccttcaaccgcgtgactgtgactgttgcacatcttgcacatcaatctccgct ctgaccttgggaagcgactatcctcgagatcaaggcggtggaggctcagggggggggcgcgctcgggaggggtggaagcggaggagg aggctcccaagtacctttaaggatcggggcaggactgtgtcagccgagccagaccctgtccctcactgtgacttccggcgttttactgaa caccacgggaatggcggtgggatgattaggcagccctcgggaaaggactggaatgctggccaacatttgggtggagacgacaagtatt acaacactgctcacaagaaccgctgactatgtccaagatacctccaacacccagcctcctcactgaacatttgaactgactgacac cgcaactgactactgcgccggatcgaagggtccccgcgtgcgacaactgtgttcgactactggggacagggcgatgatgtgacctgtctcc
CAR20-14 - растворимый scFv - nt	880	atggccctccctgtaccgccctgctgcttcgctggctcttctgtctccagccgctcggcccgcacatcaaatgaccagctacactgttctgt cggcctcggcgcagagatgaccattaaactgcaaaagcgtcccaagaacatcaacccgtactgaattgtaccagcagaagctgggggaa gccccgaagctgctgatctacaacgcgaacagcctcagactgtgattccttccggcgttctcgggagcggctcgggtcggatccactcactc catctcctccttcaaccgcgtgactgtgccactacttctgcttgcacaataattctcggccttgcacttccggaagcggactatcctcgagatc aaggcgcggtggaggctcagggggggggcgctcggagggggtggaagcggaggagaggctcccaagtacctttaaggatccgggc caggactgtgcagccgagccagaccctgtccctactgtacttccggcgttttactgaaacacccagcgaatggcggtgggatgattgag cacccctcgcaagaaggactgagtgctgcggcaacatttgggtggagcagcagaagtattacacccagcctcaagaagcgtgactgact gtccaagatacctccaacaaccaggccttctgaaatacactaacgtggataccgctgacacgcgaacgtactactgcgccggatcgaagg ttccccgctcgtgacaactgtgttcgactactggggacagggcgatgatgtgacctgtcctcggatcgaccacacatcaccatcatcatcac
CAR20-14 - растворимый scFv - aa	881	malpvtallplalllhaarpdqmtqspfsasvgdvrtincasqnirynlwnyqqklgeapkllyianslqtgiprsfsgsgsgdfltit slqpadvatyfcqlhnsrpltfsgtgleikggggsgggsgggsgggsgvltkesspgilqpsqtlstctfagfslnthmgvqwrp kgglewlaniwdddkhynpslknrltmskdsnnqaflikitnvtdatatyariespsvvtvfywgqgvmtvssghshhhhh hh

		hh
5	CAR20-14 - полный nt	882
10	CAR20-14 - полный aa	883
15	CAR20-15 scFv домен	884
20	CAR20-15 scFv домен nt	885
25	CAR20-15 - растворимый scFv - nt	886
30	CAR20-15 - растворимый scFv - aa	887
35	CAR20-15 - полный nt	888
40	CAR20-15 - полный aa	889
45	CAR20-16 scFv домен	890
	CAR20-16 scFv домен nt	891

[illegible]

Таблица 11В. Конструкции гуманизированных CD20 CAR

25	Название	SEQ ID NO:	Последовательность
	CD20-3m scFv	691	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFRDYYMAWVRQAPGKGLEWVASISYEGNPYYGDS VKGRFTISRDNASTLYLQMSRLRAEDTAVYYCARHDHNNVDWFAYWGQGTLLTVSSGGGGGS GGGGSGGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGPVSMACKSSQSLLYSENKKNYLAWYLQKPGQ SPQLLIFWASTRESGVPDRFSGSGSGSDTFTLKISRVEAEDVGYCYQYNNFPTFGQGTKLEIK
30	CD20-3J scFv	692	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFRDYYMAWVRQAPGQRLEWMGSISYEGNPYYGDS VKGRVTITRDNSASTLYMELSSRLSEDTAVYYCARHDHNNVDWFAYWGQGTLLTVSSGGGGGS GGGGSGGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKSSQSLLYSENKKNYLAWYQQKPGKV PKLLIFWASTRESGVPDRFSGSGSGSDTFTLTISSLQPEDVATYYCYQYNNFPTFGQGTKLEIK
	CD20-3H5k3 scFv	693	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKSGSFTFRDYYMAWVRQMPGKGLEWMGSISYEGNPYYGDSV KGQVTISRDNISISTLYLQWSSSLKASDTAMYYCARHDHNNVDWFAYWGQGTLLTVSSGGGGSG GGGGSGGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLYSENKKNYLAWYQQKPGQA RLLLIFWASTRESGIPARFSGSGSGSDTFTLTISSLQPEDLAVYYCQYQYNNFPTFGQGTKLEIK
35	CD20-3H5k1 scFv	694	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKSGSFTFRDYYMAWVRQMPGKGLEWMGSISYEGNPYYGDSV KGQVTISRDNISISTLYLQWSSSLKASDTAMYYCARHDHNNVDWFAYWGQGTLLTVSSGGGGSG GGGGSGGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKSSQSLLYSENKKNYLAWYQQKPGKV KLLIFWASTRESGVPDRFSGSGSGSDTFTLTISSLQPEDVATYYCYQYQYNNFPTFGQGTKLEIK
	CD20-3H1k3 scFv	695	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFRDYYMAWVRQAPGQGLEWMGSISYEGNPYYGDS VKGRVTMTRDNSTSTLYMELSSRLSEDTAVYYCARHDHNNVDWFAYWGQGTLLTVSSGGGGGS GGGGSGGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLYSENKKNYLAWYQQKPGQA PRLIFWASTRESGIPARFSGSGSGSDTFTLTISSLQPEDLAVYYCQYQYNNFPTFGQGTKLEIK
40	CD20-3H1k1 scFv	696	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFRDYYMAWVRQAPGQGLEWMGSISYEGNPYYGDS VKGRVTMTRDNSTSTLYMELSSRLSEDTAVYYCARHDHNNVDWFAYWGQGTLLTVSSGGGGGS GGGGSGGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKSSQSLLYSENKKNYLAWYQQKPGKV PKLLIFWASTRESGVPDRFSGSGSGSDTFTLTISSLQPEDVATYYCYQYQYNNFPTFGQGTKLEIK

В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен содержит HC CDR1, HC CDR2 и HC CDR3 любых аминокислотных последовательностей тяжелой цепи связывающего домена, перечисленных в **таблице 11А или 11В**. В вариантах осуществления антигенсвязывающий домен дополнительно содержит LC CDR1, LC CDR2 и LC CDR3. В вариантах осуществления антигенсвязывающий домен содержит LC CDR1, LC CDR2 и LC CDR3 любых аминокислотных последовательностей легкой цепи связывающего домена, перечисленных в **таблице 11А или 11В**.

В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен содержит один, два или все из: LC CDR1, LC CDR2 и LC CDR3, любых аминокислотных последовательностей легкой цепи связывающего домена, перечисленных в **таблице 11А** или **11В**, и один, два или все из: HC CDR1, HC CDR2 и HC CDR3, любых аминокислотных последовательностей тяжелой цепи связывающего домена, перечисленных в **таблице 11А** или **11В**.

В некоторых вариантах осуществления CDR определяются в соответствии с нумерацией Kabat, нумерации Chothia или их комбинации.

Последовательности человеческих CDR доменов scFv показаны в **таблице 12А** или **12В** для вариабельных областей тяжелой цепи и в **таблице 13А** или **13В** для вариабельных доменов легкой цепи. "ID" означает соответствующий SEQ ID NO для каждого CDR.

Таблица 12А. CDR вариабельной области тяжелой цепи для CD20 CAR. CDR идентифицируют в соответствии с "комбинированным" определением

Кандидат	HCDR1	SEQ ID NO:	HCDR2	SEQ ID NO:	HCDR3	SEQ ID NO:
CAR20-1	EYTFDYAFH	697	WINTYSGKPTYADDFKG	791	DWFTY	903
CAR20-2	GFTFSKYGMN	698	SISSTSIYIYADTVKG	792	HDYSSYSY	904
CAR20-3	GFTFRDYMA	699	SISYEGNPYYGDSVKG	793	HDHNNVDWFAY	905
CAR20-4	RFSLSTYGMSVG	778	DIWWDDDKHYNP SLKN	794	SSTTDGIVTYVMDV	906
CAR20-5	GFTFSSSGMQ	779	GIYYDSYKKSADSVKG	795	SAYYGYKDYFDY	907
CAR20-6	GFSLNTHGMGVG	780	NIWWDDDKYYNP SLKN	796	IEGSPVVTTFDY	908
CAR20-7	GFSLSTSGMVVS	781	AIWDGDKYYNP SLKS	797	RDYDVGYYYFDF	909
CAR20-8	GNTVTGYAMH	782	WINTYSGKPTYADDFKG	798	DWFAY	910
CAR20-9	GFTFRDYMA	783	SISYEGNPYYGDSVKG	799	HDHNNVDWFAY	911
CAR20-10	GFTFSSSGMQ	784	GIYYDSYKKSADSVKG	896	SAYYGYKDYFDY	912
CAR20-11	EYTFDYAFH	785	WINTYSGKPTYADDFKG	897	GAYYGYRDWFTY	913
CAR20-12	GFTFSKYGMN	786	SISSTSIYIYADTVKG	898	HDYSSYSY	914
CAR20-13	RFSLSTYGMSVG	787	DIWWDDDKHYNP SLKN	899	SSTTDGIVTYVMDV	915
CAR20-14	GFSLNTHGMGVG	788	NIWWDDDKYYNP SLKN	900	IEGSPVVTTFDY	916
CAR20-15	GFSLSTSGMVVS	789	AIWDGDKYYNP SLKS	901	RDYDVGYYYFDF	917
CAR20-16	GNTVTGYAMH	790	WINTYSGKPTYADDFKG	902	STYYGYKDWFAF	918

Таблица 12В. CDR вариабельной области тяжелой цепи для CD20 CAR. CDR идентифицированы по Kabat.

Кандидат	HCDR1	SEQ ID NO:	HCDR2	SEQ ID NO:	HCDR3	SEQ ID NO:
CAR20-1	DYAFH		WINTYSGKPTYADDFKG		GAYYGYRDWFTY	
CAR20-2	KYGMN		SISSTSIYIYADTVKG		HDYSSYSY	
CAR20-3	DYYMA		SISYEGNPYYGDSVKG		HDHNNVDWFAY	
CAR20-4	TYGMSVG		DIWWDDDKHYNP SLKN		SSTTDGIVTYVMDV	
CAR20-5	SSGMQ		GIYYDSYKKSADSVKG		SAYYGYKDYFDY	
CAR20-6	THGMGVG		NIWWDDDKYYNP SLKN		IEGSPVVTTFDY	
CAR20-7	TSGMVVS		AIWDGDKYYNP SLKS		RDYDVGYYYFDF	
CAR20-8	GYAMH		WINTYSGKPTYADDFKG		STYYGYKDWFAF	
CAR20-9	DYYMA		SISYEGNPYYGDSVKG		HDHNNVDWFAY	
CAR20-10	SSGMQ		GIYYDSYKKSADSVKG		SAYYGYKDYFDY	
CAR20-11	DYAFH		WINTYSGKPTYADDFKG		GAYYGYRDWFTY	
CAR20-12	KYGMN		SISSTSIYIYADTVKG		HDYSSYSY	
CAR20-13	TYGMSVG		DIWWDDDKHYNP SLKN		SSTTDGIVTYVMDV	
CAR20-14	THGMGVG		NIWWDDDKYYNP SLKN		IEGSPVVTTFDY	
CAR20-15	TSGMVVS		AIWDGDKYYNP SLKS		RDYDVGYYYFDF	
CAR20-16	GYAMH		WINTYSGKPTYADDFKG		STYYGYKDWFAF	

Таблица 13. CDR вариабельной области легкой цепи для CD20 CAR.

Последовательности LC CDR в этой таблице имеют такую же последовательность по Kabat или согласно комбинированному определению

Кандидат	LCDR1	SEQ ID NO:	LCDR2	SEQ ID NO:	LCDR3	SEQ ID NO:
CAR20-1	KSSQSLLYSENKKNYLA	919	WASTRES	935	QQYYNFPWWT	951
CAR20-2	KINSGNIGSYFIH	920	RDDKRPH	936	HSYDSGINIV	952
CAR20-3	KSSQSLLYSENKKNYLA	921	WASTRES	937	QQYYNFPT	953
CAR20-4	KASQNINRYLN	922	SANSLQT	938	LQHNSWPLT	954
CAR20-5	QASQNINKYIA	923	YTSTLES	939	LQYDDLPLYT	955
CAR20-6	KASQNINRYLN	924	NANSLQT	940	LQHNSRPLT	956
CAR20-7	LASSRVSNIIY	925	STSSLAS	941	HQWSSNPWT	957
CAR20-8	KGSQNINNYLA	926	NTNNLQT	942	CQYNNGNT	958
CAR20-9	KSSQSLLYSENKKNYLA	927	WASTRES	943	QQYYNFPT	959
CAR20-10	QASQNINKYIA	928	YTSTLES	944	LQYDDLPLYT	960
CAR20-11	KSSQSLLYSENKKNYLA	929	WASTRES	945	QQYYNFPWWT	961
CAR20-12	KINSGNIGSYFIH	930	RDDKRPH	946	HSYDSGINIV	962
CAR20-13	KASQNINRYLN	931	SANSLQT	947	LQHNSWPLT	963
CAR20-14	KASQNINRYLN	932	NANSLQT	948	LQHNSRPLT	964
CAR20-15	LASSRVSNIIY	933	STSSLAS	949	HQWSSNPWT	965
CAR20-16	KGSQNINNYLA	934	NTNNLQT	950	CQYNNGNT	966

Таблица 14А. Варибельные области тяжелой цепи молекул CD20 антитела

Кандидат	SEQ ID NO:	Варибельная область тяжелой цепи
CAR-1	967	QIQLVQSGPELKKPGESVKISCKTSEYFTFDYAFHWVKQAPGKGLKWMGWINTYSGKPTYAD DFKGRFVFSLEDSARTANLQISNLKNEDTATYFCARGAYYGYRDWFTYWGQGTILTV
CAR20-2	968	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCLASGFTFSKYGMNWIRQAPGKGLEWVASISSTSIYIYADT VKGRFTISRENAKNTLYLQMTSLRSEDATLYYCARHDYSSSYWGQGMVTV
CAR20-3	969	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSAASGFTFRDYMAWVRQAPKKGLEWVASISYEGNPPYYGD SVKGRFTISRNNAKSTLYLQMNSLRSEDATYYCARHDHNNVDWFAYWGQGTILTV
CAR20-4	970	QVTLKESGPGILQPSQTLSTCTFTRFSLSTYGMVGVWIRQPSGKGLEWLADIWDDDKHYNP SLKNRLTISKDTSKNQAFKITNVDTADTATYYCARSTTDGIVTYVMDVWGQGSVTV
CAR20-5	971	EVQLVESGGGLVQPGTSLKLSVASGFTFSSSGMQWIRQAPKKGLEWISGIYYDSYKKSAD VKGRFTISRDNKNTLYLEMNSLRSEDATYYCAKSAYYGYKDYFDYWGQGMVTV
CAR20-6	972	QVTLKESGPGLLQPSQTLSTCTFAGFSLNTHGMGVWIRQPSGKGLEWLANIWDDDKYY NPGLNRLTMSKDTSNNAFLKITNVDTADTATYYCARIEGSPVVTTFDYWGQGMVTV
CAR20-7	973	QVTLKESGPGMLQPSKTLSTCSFSGFSLSTSGMVVSWIRQPSGKGLEWLAAIAWDGDKYYNP SLKSRVTVSKDTSNTQVFLRITSVDIADTATYYCTRRDYDVGYFFDFWGQGMVTV
CAR20-8	974	QIQLVQSGPELKKPGESVKISCKASGNTVTGYAMHWVRQAPGKGLKWMGWINTYSGKPTYA DDFKGRCVFSLEASASTAHLQISNLKNEDTATYFCARSTYYGYKDWFAWGQGTILTV
CAR20-9	975	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSAASGFTFRDYMAWVRQAPKKGLEWVASISYEGNPPYYGD SVKGRFTISRNNAKSTLYLQMNSLRSEDATYYCARHDHNNVDWFAYWGQGTILTV
CAR20-10	976	EVQLVESGGGLVQPGTSLKLSVASGFTFSSSGMQWIRQAPKKGLEWISGIYYDSYKKSAD VKGRFTISRDNKNTLYLEMNSLRSEDATYYCAKSAYYGYKDYFDYWGQGMVTV
CAR20-11	977	QIQLVQSGPELKKPGESVKISCKTSEYFTFDYAFHWVKQAPGKGLKWMGWINTYSGKPTYAD DFKGRFVFSLEDSARTANLQISNLKNEDTATYFCARGAYYGYRDWFTYWGQGTILTV
CAR20-12	978	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCLASGFTFSKYGMNWIRQAPGKGLEWVASISSTSIYIYADT VKGRFTISRRENAKNTLYLQMTSLRSEDATLYYCARHDYSSSYWGQGMVTV
CAR20-13	979	QVTLKESGPGILQPSQTLSTCTFTRFSLSTYGMVGVWIRQPSGKGLEWLADIWDDDKHYNP SLKNRLTISKDTSKNQAFKITNVDTADTATYYCARSTTDGIVTYVMDVWGQGSVTV
CAR20-14	980	QVTLKESGPGLLQPSQTLSTCTFAGFSLNTHGMGVWIRQPSGKGLEWLANIWDDDKYY NPGLNRLTMSKDTSNNAFLKITNVDTADTATYYCARIEGSPVVTTFDYWGQGMVTV
CAR20-15	981	QVTLKESGPGMLQPSKTLSTCSFSGFSLSTSGMVVSWIRQPSGKGLEWLAAIAWDGDKYYNP SLKSRVTVSKDTSNTQVFLRITSVDIADTATYYCTRRDYDVGYFFDFWGQGMVTV
CAR20-16	982	QIQLVQSGPELKKPGESVKISCKASGNTVTGYAMHWVRQAPGKGLKWMGWINTYSGKPTYA DDFKGRCVFSLEASASTAHLQISNLKNEDTATYFCARSTYYGYKDWFAWGQGTILTV

Таблица 14В. Варибельные области тяжелой цепи молекул CD20 антитела

Кандидат	SEQ ID NO:	Варибельная область тяжелой цепи

CD20-3_VH1_1-46	983	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFRDYYMAWVRQAPGQGLEWMGSISYEGNPYYG DSVKGRVTMTDRNSTSTLYMELSSLRSEDTAVYYCARHDHNNVDWFAYWGQGLTVTVSS
CD20-3_VH5_5-51	984	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKSGSFTFRDYYMAWVRQMPGKGLEWMGSISYEGNPYYGD SVKGQVTISRDNSTISLYLQWSSLKASDTAMYYCARHDHNNVDWFAYWGQGLTVTVSS
CD20-3_VH M	985	QVQLVESGGGVVQPGSRSLRSCAASGFTFRDYYMAWVRQAPGKGLEWVASISYEGNPYYGD SVKGRFTISRDNASTLYLQMSLLRAEDTAVYYCARHDHNNVDWFAYWGQGLTVTVSS
CD20-3_VH J	986	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFRDYYMAWVRQAPGQRLEWMGSISYEGNPYYG DSVKGRVTITRDNASTLYMELSSLRSEDTAVYYCARHDHNNVDWFAYWGQGLTVTVSS

Таблица 15А. Вариабельные области легкой цепи молекул CD20 антитела

Кандидат	SEQ ID NO:	Вариабельная область легкой цепи
CAR20-1	987	DIVMTQTPSSQAVSAGEKVTMSCKSSQSLLYSENKKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGV PDRFIGSGSGTDFTLTISVQAEDLAVYYCQYYNFPPTFGGGTKLELK
CAR20-2	988	QVVLTPKSVSTSLSTVTKLSCKINSGNIGSYFIHWYQQHEGRSPTTMIYRDDKRPBGVDPDRFSGS IDSSNSAFLTINNVTQTEDEAIYFCHSYDSGINIVFGGGTKLTVL
CAR20-3	989	DIVMTQTPSSQAVSAGEKVTMSCKSSQSLLYSENKKNYLAWYQQKPGQSPKLLIFWASTRESGV PDRFIGSGSGTDFTLTISVQAEDLAVYYCQYYNFPPTFGGGTKLEIK
CAR20-4	990	DVQMTQSPSLLSASVGDVNTINCKASQNNRYLNWYQQKLGEGPRLLIYSANSLQTGIPSRFSGS GSGADFTLTITSPQPEDVATYFCLQHNSWPLTFGSGTKLEIK
CAR20-5	991	DIQMTQSPSLLSASLGDKVTITCQASQNKINYLAWYQQKPGKAPRLIRYTSTLESSTPSRFSGSGS GRDYSFISINVESGDVASYCYCLQYDDLPTFGPGTKLELK
CAR20-6	992	DIQMTQSPSLLSASVGDVNTINCKASQNNRYLNWYQQKLGEGPRLLIYSANSLQTGIPSRFSGSG SGTDFTLTISLQPADVATYFCLQHNSRPLTFGSGTILEIK
CAR20-7	993	KIVLTQSPITTAASPEKVTITCLASRVSNLYWYQQKSGASPKLLIYSTSLASGVPRFSGSGSG TSYSLTINTMEAEDAATYCHQWSSNPWTFGGGTKLELK
CAR20-8	994	NIQLTQSPSRLSASVGDVNTINCKASQNNRYLNWYQQKLGEGPRLLIYSANSLQTGIPSRFSGSG SGTDYFTTISGLQPEDVATYFCCQYNNNGNTFGAGTKLELK
CAR20-9	995	DIVMTQTPSSQAVSAGEKVTMSCKSSQSLLYSENKKNYLAWYQQKPGQSPKLLIFWASTRESGV PDRFIGSGSGTDFTLTISVQAEDLAVYYCQYYNFPPTFGGGTKLEIK
CAR20-10	996	DIQMTQSPSLLSASLGDKVTITCQASQNKINYLAWYQQKPGKAPRLIRYTSTLESSTPSRFSGSGS GRDYSFISINVESGDVASYCYCLQYDDLPTFGPGTKLELK
CAR20-11	997	DIVMTQTPSSQAVSAGEKVTMSCKSSQSLLYSENKKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGV PDRFIGSGSGTDFTLTISVQAEDLAVYYCQYYNFPPTFGGGTKLELK
CAR20-12	998	QVVLTPKSVSTSLSTVTKLSCKINSGNIGSYFIHWYQQHEGRSPTTMIYRDDKRPBGVDPDRFSGS IDSSNSAFLTINNVTQTEDEAIYFCHSYDSGINIVFGGGTKLTVL
CAR20-13	999	DVQMTQSPSLLSASVGDVNTINCKASQNNRYLNWYQQKLGEGPRLLIYSANSLQTGIPSRFSGS GSGADFTLTITSPQPEDVATYFCLQHNSWPLTFGSGTKLEIK
CAR20-14	1000	DIQMTQSPSLLSASVGDVNTINCKASQNNRYLNWYQQKLGEGPRLLIYSANSLQTGIPSRFSGSG SGTDFTLTISLQPADVATYFCLQHNSRPLTFGSGTILEIK
CAR20-15	1001	KIVLTQSPITTAASPEKVTITCLASRVSNLYWYQQKSGASPKLLIYSTSLASGVPRFSGSGSG TSYSLTINTMEAEDAATYCHQWSSNPWTFGGGTKLELK
CAR20-16	1002	NIQLTQSPSRLSASVGDVNTINCKASQNNRYLNWYQQKLGEGPRLLIYSANSLQTGIPSRFSGSG SGTDYFTTISGLQPEDVATYFCCQYNNNGNTFGAGTKLELK

Таблица 15В. Вариабельные области легкой цепи молекул CD20 антитела

Кандидат	SEQ ID NO:	Вариабельная область легкой цепи
CD20-3_VK1_A20	1003	DIQMTQSPSLLSASVGDVNTITCKSSQSLLYSENKKNYLAWYQQKPGKVPKLLIF WASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYCYCQYYNFPPTFGQGTKLEIK
CD20-3_VK3_L25	1004	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLYSENKKNYLAWYQQKPGQAPRLIF WASTRESGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDLAVYYCQYYNFPPTFGQGTKLEIK
CD20-3_VL M and CD20-3_VL J	1005	DIVMTQTPSLSVTPGPQVMSCKSSQSLLYSENKKNYLAWYQKPGQSPQLLIF WASTRESGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQYYNFPPTFGQGTKLEIK

В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен содержит HC CDR1, HC CDR2 и HC CDR3 любых аминокислотных последовательностей тяжелой цепи связывающего домена, перечисленных в таблице 14А или 14В. В вариантах осуществления антигенсвязывающий домен дополнительно содержит LC CDR1, LC CDR2 и LC CDR3. В вариантах осуществления антигенсвязывающий домен содержит LC CDR1, LC CDR2 и LC CDR3 любых аминокислотных последовательностей легкой цепи связывающего домена, перечисленных в таблице 15А или 15В.

В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен содержит один, два или все из: LC CDR1, LC CDR2 и LC CDR3, любых аминокислотных последовательностей легкой цепи связывающего домена, перечисленных в **таблице 15A** или **15B**, и один, два или все из: HC CDR1, HC CDR2 и HC CDR3 любых аминокислотных последовательностей тяжелой цепи связывающего домена, перечисленных в **таблице 14A** или **14B**.

В некоторых вариантах осуществления CDR определяются в соответствии с нумерацией Kabat, нумерации Chothia или их комбинации.

Конструкции CAR123

Выделяли анти-CD123 одноцепочечные вариабельные фрагменты. Анти-CD123 ScFv клонировали в лентивирусные векторы экспрессии CAR с цепью CD3-дзета и 4-1BB костимулирующей молекулой. Содержащие CAR плазмиды амплифицировали с помощью бактериальной трансформации в клетках STBL3, а затем в Maxiprep с использованием не содержащего эндотоксины набора Qiagen Plasmid Maki.

Лентивирусный супернатант получали в клетках 293Т стандартными методами.

Последовательности человеческих CAR приведены ниже в **таблице 16**. В настоящем описании раскрыты дополнительные компоненты CAR (например, лидерный, шарнирный, трансмембранный и сигнальный домены).

Порядок, в котором находятся домены VL и VH в scFv может меняться (например, в VL-VH или VH-VL направлении), при этом любые три или четыре копии "G4S" (SEQ ID NO:18) субъединиц, в которых каждая субъединица содержит последовательность GGGGS (SEQ ID NO:18) (например, (G4S)₃ (SEQ ID NO:107) или (G4S)₄ (SEQ ID NO:106)), могут соединять вариабельные домены с образованием полного домена scFv.

Последовательности человеческих CAR приведены ниже в таблице 16.

Все эти клоны содержали изменение остатка Q/K в сигнальном домене костимулирующего домена, полученного из цепи CD3-дзета.

Таблица 16. Конструкции CAR человеческого CD123

[illegible]

[illegible]

CAR123-4 VL	1142	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFGSGS GTDFTLTISLQPEDFATYCYCQQGDSVPLTFFGGGKVEIK

В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен содержит HC CDR1, HC CDR2 и HC CDR3 любых аминокислотных последовательностей тяжелой цепи связывающего домена, перечисленных в **таблице 16**. В вариантах осуществления антигенсвязывающий домен дополнительно содержит LC CDR1, LC CDR2 и LC CDR3. В вариантах осуществления антигенсвязывающий домен содержит LC CDR1, LC CDR2 и LC CDR3 любых аминокислотных последовательностей легкой цепи связывающего домена, перечисленных в **таблице 16**.

В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен содержит один, два или все из: LC CDR1, LC CDR2 и LC CDR3, любых аминокислотных последовательностей легкой цепи связывающего домена, перечисленных в **таблице 16**, и один, два или все из: HC CDR1, HC CDR2 и HC CDR3, любых аминокислотных последовательностей тяжелой цепи связывающего домена, перечисленных в **таблице 16**.

В некоторых вариантах осуществления CDR определяются в соответствии с нумерацией Kabat, нумерации Chothia или их комбинации.

Последовательности человеческих CDR доменов scFv показаны в **таблице 17** для переменных областей тяжелой цепи и в **таблице 18** для переменных областей легкой цепи. "ID" означает соответствующий SEQ ID NO для каждого CDR.

Таблица 17. CDR переменной области тяжелой цепи

Кандидат	HCDCR1	SEQ ID NO:	HCDCR2	SEQ ID NO:	HCDCR3	SEQ ID NO:
CAR123-1	GYTFTDYMH	1006	WINPNSGDTNYAQKFQG	1010	DMNILATVPFDI	1014
CAR123-2	GYTFTGYMH	1007	WINPNSGGTNYAQKFQG	1011	DMNILATVPFDI	1015
CAR123-3	GYTFTGYMH	1008	WINPNSGGTNYAQKFQG	1012	DMNILATVPFDI	1016
CAR123-4	GYIFTGYIH	1009	WINPNSGGTNYAQKFQG	1013	DMNILATVPFDI	1017

Таблица 18. CDR переменной области легкой цепи

Кандидат	LCDCR1	SEQ ID NO:	LCDCR2	SEQ ID NO:	LCDCR3	SEQ ID NO:
CAR123-1	RASQSISSYLN	1018	AASSLQS	1022	QQGDSVPLT	1026
CAR123-2	RASQSISTYLN	1019	AAFSLQS	1023	QQGDSVPLT	1027
CAR123-3	RASQSISSYLN	1020	AASSLQS	1024	QQGDSVPLT	1028
CAR123-4	RASQSISSYLN	1021	AASSLQS	1025	QQGDSVPLT	1029

В вариантах осуществления ингибитор В-клеток содержит CD123 CAR, который содержит антитело или фрагмент антитела, включающего CD123-связывающий домен, где указанный CD123-связывающий домен содержит одну или более из: определяющей комплементарность области 1 легкой цепи (LC CDR1), определяющей комплементарность области 2 легкой цепи (LC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 легкой цепи (LC CDR3) аминокислотной последовательности приведенной в **таблице 18**, и одну или более из: определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HC CDR1), определяющей комплементарность области 2 тяжелой цепи (HC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (HC CDR3) любой аминокислотной последовательности тяжелой цепи CD123-связывающего домена, приведенной в **таблице 17**.

Дополнительные последовательности CDR доменов scFv для CD123 показаны в **таблицах 19, 21 и 23** для переменных областей тяжелой цепи и в **таблицах 20, 22 и 24**

для переменных областей легкой цепи. "ID" означает соответствующий SEQ ID NO для каждого CDR.

CDR, приведенные в **таблицах 19 и 20** даны в соответствии с системами нумерации Kabat и Chothia, использованными в комбинации.

Таблица 19. CDR переменной области тяжелой цепи

Кандидат	HCDR1	SEQ ID NO:	HCDR2	SEQ ID NO:	HCDR3	SEQ ID NO:
CAR123-1	GYTFTDYMH	1030	WINPNSGDTNYAQKFQG	1034	DMNILATVPFDI	1038
CAR123-2	GYTFTGYMH	1031	WINPNSGGTNYAQKFQG	1035	DMNILATVPFDI	1039
CAR123-3	GYFTGYIH	1032	WINPNSGGTNYAQKFQG	1036	DMNILATVPFDI	1040
CAR123-4	GYTFTGYMH	1033	WINPNSGGTNYAQKFQG	1037	DMNILATVPFDI	1041

Таблица 20. CDR переменной области легкой цепи

Кандидат	LCDR1	SEQ ID NO:	LCDR2	SEQ ID NO:	LCDR3	SEQ ID NO:
CAR123-1	RASQSISTYLN	1042	AASSLQS	1046	QQGDSVPLT	1050
CAR123-2	RASQSISSYLN	1043	AAFSLQS	1047	QQGDSVPLT	1051
CAR123-3	RASQSISSYLN	1044	AASSLQS	1048	QQGDSVPLT	1052
CAR123-4	RASQSISSYLN	1045	AASSLQS	1049	QQGDSVPLT	1053

В вариантах осуществления ингибитор В-клеток содержит CD123 CAR, который содержит антитело или фрагмент антитела, включающего CD123-связывающий домен, где указанный CD123-связывающий домен содержит одну или более из: определяющей комплементарность области 1 легкой цепи (LC CDR1), определяющей комплементарность области 2 легкой цепи (LC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 легкой цепи (LC CDR3) аминокислотной последовательности, приведенной в **таблице 20**, и одну или более из определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HC CDR1), определяющей комплементарность области 2 тяжелой цепи (HC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (HC CDR3) любой аминокислотной последовательности тяжелой цепи CD123-связывающего домена, приведенной в **таблице 19**.

Таблица 21. CDR переменной области тяжелой цепи согласно нумерации по Kabat (Kabat et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD)

Кандидат	HCDR1	SEQ ID NO:	HCDR2	SEQ ID NO:	HCDR3	SEQ ID NO:
CAR123-1	GYMH	1054	WINPNSGGTNYAQKFQG	1058	DMNILATVPFDI	1062
CAR123-2	GYMH	1055	WINPNSGGTNYAQKFQG	1059	DMNILATVPFDI	1063
CAR123-3	GYIH	1056	WINPNSGGTNYAQKFQG	1060	DMNILATVPFDI	1064
CAR123-4	DYMH	1057	WINPNSGDTNYAQKFQG	1061	DMNILATVPFDI	1065

Таблица 22. CDR переменной области легкой цепи согласно нумерации по Kabat (Kabat et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD)

Кандидат	LCDR1	SEQ ID NO:	LCDR2	SEQ ID NO:	LCDR3	SEQ ID NO:
CAR123-1	RASQSISTYLN	1066	AAFSLQS	1070	QQGDSVPLT	1074
CAR123-2	RASQSISSYLN	1067	AASSLQS	1071	QQGDSVPLT	1075
CAR123-3	RASQSISSYLN	1068	AASSLQS	1072	QQGDSVPLT	1076
CAR123-4	RASQSISSYLN	1069	AASSLQS	1073	QQGDSVPLT	1077

В вариантах осуществления ингибитор В-клеток содержит CD123 CAR, который содержит антитело или фрагмент антитела, включающего CD123-связывающий домен, где указанный CD123-связывающий домен содержит одну или более из: определяющей комплементарность области 1 легкой цепи (LC CDR1), определяющей комплементарность области 2 легкой цепи (LC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 легкой цепи (LC CDR3) аминокислотной последовательности, приведенной в **таблице 22**, и одну или более из: определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HC CDR1), определяющей комплементарность области 2 тяжелой цепи (HC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (HC CDR3) любой аминокислотной последовательности тяжелой цепи CD123-связывающего домена, приведенной в **таблице 21**.

Таблица 23. CDR вариабельной области тяжелой цепи согласно нумерации Chothia (Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273,927-948)

Кандидат	HCDR1	SEQ ID NO:	HCDR2	SEQ ID NO:	HCDR3	SEQ ID NO:
CAR123-1	GYTFTGY	1078	NPNSGG	1082	DMNILATVPFDI	1086
CAR123-2	GYTFTGY	1079	NPNSGG	1083	DMNILATVPFDI	1087
CAR123-3	GYIFTGY	1080	NPNSGG	1084	DMNILATVPFDI	1088
CAR123-4	GYFTFDY	1081	NPNSGD	1085	DMNILATVPFDI	1089

Таблица 24. CDR вариабельной области легкой цепи согласно нумерации Chothia (Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273,927-948)

Кандидат	LCDR1	SEQ ID NO:	LCDR2	SEQ ID NO:	LCDR3	SEQ ID NO:
CAR123-1	SQSISTY	1090	AAF	1094	GDSVPL	1098
CAR123-2	SQSISSY	1091	AAS	1095	GDSVPL	1099
CAR123-3	SQSISSY	1092	AAS	1096	GDSVPL	1100
CAR123-4	SQSISSY	1093	AAS	1097	GDSVPL	1101

В вариантах осуществления ингибитор В-клеток содержит CD123 CAR, который содержит антитело или фрагмент антитела, включающего CD123-связывающий домен, где указанный CD123-связывающий домен содержит одну или более из: определяющей комплементарность области 1 легкой цепи (LC CDR1), определяющей комплементарность области 2 легкой цепи (LC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 легкой цепи (LC CDR3) аминокислотной последовательности, приведенной в **таблице 24**, и одну или более из: определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HC CDR1), определяющей комплементарность области 2 тяжелой цепи (HC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (HC CDR3) любой аминокислотной последовательности тяжелой цепи CD123-связывающего домена, приведенной в **таблице 23**.

Дополнительное описание этих CAR CD123 представлены, например, в заявке PCT/CN2014/090508, которая полностью включена в настоящее описание в виде ссылки.

Активность конструкции человеческих анти-CD123 CAR оценивали в клеточной линии Jurkat, содержащей репортер люциферазы, находящийся под управлением промотора NFAT (называемой клетками JNL). Активность CAR CD123 измеряли для четырех раскрытых в настоящем описании конструкций человеческих CAR (CD123 CAR1-4) и конструкций мышиных CAR CD123 1172 и 1176. Активность CAR измеряли по активации этого репортера, управляемого NFAT. Лентивирусные супернатанты,

содержащие конструкции CART, добавляли к клеткам JNL для трансдукции. Через 4-6 дней после трансдукции клетки JNL либо оценивали в отношении экспрессии CAR с помощью FACS, как описано ниже, либо смешивали с клеточными линиями, положительными в отношении мишени (клетки MOLM3, K562, сконструированные для экспрессии CD123 (CD123-K562)) или отрицательные по отношению к мишени (K562) при отношении эффектора (JNL) к целевой клеточной линии (Е:Т), равном 3:1, для инициации активации (Фиг. 41). Через 20 часов совместной инкубации сигнал люциферазы измеряли с помощью анализа люциферазы Bright-GloTM на приборе EnVision, как показано на Фиг.42.

Оптимальные конструкции анти-CD123 CAR выбирали, исходя из количества и качества эффекторных Т-клеточных ответов Т-клеток, трансдуцированных CAR123 CAR ("CART-CD123" или "CART-CD123 Т-клеток"), в ответ на мишени, экспрессирующие CD123 ("CD123+"). Эффективные Т-клеточные ответы включают, без ограничения, размножение, пролиферацию, удвоение, продуцирование цитокинов и уничтожение клеток-мишеней или цитолитическую активность (дегрануляцию) клеток.

Генерация CART-CD123

Для получения геномного материала, упакованного в VSVg-псевдотипированные лентивирусные частицы использовали лентивирусные векторы переноса, кодирующие человеческие scFv. ДНК лентивирусного вектора переноса смешивали с тремя компонентами упаковки VSVg, gag/pol и rev в комбинации с реагентом липофектаминоном для их совместной трансфекции в клетки Lenti-X 293T (Clontech).

Через 30 часов среду собирали, фильтровали и хранили при -80°C. Терапевтический CART-CD123 генерировали, начиная с крови, полученной от нормального аферезированного донора, чьи наивные Т-клетки получали путем отрицательной селекции Т-клеток, CD4+ и CD8+ лимфоцитов. Эти клетки активировали с помощью CD3×28 микросфер (Dynabeads® Human T-Expander CD3/CD28, Invitrogen) в отношении 1:3 в RPMI 1640, 10% инактивированной теплой фетальной тельчьей сыворотке (FCS), 2 mM L-глутамин, 1х пенициллин/стрептомицин, 100 мкМ незаменимых аминокислот, 1 mM пирувата Na, 10 mM Hepes и 55 мкМ 2-меркаптоэтанола при 37°C в 5% CO₂. Т-клетки культивировали в количестве 1×10⁶ Т-клеток в 0,5 мл среды на лунку 24-луночного планшета. Через 24 часа Т-клетки продували, и добавляли 0,5 мл вирусного супернатанта. Затем Т-клетки начали делиться и переходили в логарифмическую фазу роста, которую контролировали путем измерения количества клеток на мл, и Т-клетки разводили в свежей среде каждые два дня. Когда Т-клетки перешли в фазу отдыха примерно через 10 дней, логарифмический рост замедлился. Комбинация замедляющегося темпа роста и размера Т-клеток, приближающегося к ~ 300 фл, использовалась в качестве индикатора состояния Т-клеток, необходимого для их криоконсервации для последующего анализа.

Перед криоконсервацией, процент трансдуцированных клеток (экспрессирующих анти-CD123 CAR на поверхности клетки) и их относительную интенсивность флуоресценции экспрессии определяли методом проточной цитометрии на BD LSRFortessa или BD-FACSCanto с использованием L белка в качестве агента детектирования. Графические гистограммы гейтирования относительной интенсивности флуоресценции от FACS флуоресценции для сигнала, с уровнем превышающим у неокрашенных клеток, соответствует проценту трансдуцированных Т-клеток. Трансдукция приводила к появлению положительных CART клеток в количестве 12-42%, как показано на Фиг.42.

Оценка цитолитической активности CART-CD123-перенаправленных Т-клеток

Для оценки функциональных способностей CART-CD123 Т-клеток уничтожать клетки, экспрессирующие мишень, клетки оттаивали и оставляли на ночь для восстановления.

Т-клетки были направлены на уничтожение линии клеток MOLM13 острого миелогенного лейкоза, экспрессирующих CD123, которые стабильно экспрессировали люциферазу. Нетрансдуцированные Т-клетки использовались для определения фонового уровня неспецифической гибели. Цитолитическую активность CART-CD123 измеряли по титрованию отношений эффектор:клетка-мишень, равному 4:1, при 2-кратных разбавлениях Т-клеток, причем эффекторы определяли как Т-клетки, экспрессирующие химерный анти-CD123 рецептор. Анализ инициировали путем смешивания соответствующего количества Т-клеток с постоянным количеством клеток-мишеней. Через 20 часов сигнал люциферазы измеряли с помощью набора для анализа люциферазы Bright-Glo™ на приборе EnVision. По мере увеличения доли CD123-CART-экспрессирующих клеток относительно нетрансдуцированных Т-клеток происходило соответствующее увеличение уровня гибели CD123 клеток. Представленные в настоящем описании данные предполагают, что те клетки, которые экспрессируют CD123, уничтожаются только клетками, экспрессирующими CD123-CART, а не трансдуцированными Т-клетками. Фиг.43.

Трансдукция Т-клеток

Для дальнейшего изучения отбирали человеческие клоны NVS 2 (экспрессирующие CAR123-2), NVS 3 (экспрессирующие CAR123-3), NVS 4 (экспрессирующие CAR123-4), направленные против человеческого CD123. Все эти клоны были перекрестно-реактивными против CD123 яванского макака. Их активность сравнивали с антимышиными клонами 1172 и 1176, содержащими домены VH и VL в ориентации легкая-тяжелая цепи с шарнирным доменом CD8, трансмембранным доменом CD8 и 41BB-костимулирующим доменом. 1176 также проявляет перекрестную реактивность против CD123 яванского макака. 1172 - нет.

Плазмиды трансформировали в компетентные клетки, выращивали в 500 см³ бульона, выделяли с помощью набора Maxiprep и трансдуцировали стандартными методами в клетки 293Т. Лентивирусный супернатант собирали через 24 и 48 часов, концентрировали ультрацентрифугированием и замораживали.

Лентивирус титровали на клетках SupT1 и определяли соответствующее количество вируса для трансдукции первичных Т-клеток при значении MOI, равном 3. Первичные нормальные донорные CD4+CD8 клетки стимулировали, используя анти-CD3/CD28-микросферы (Dynal, Invitrogen) и 100 Е/мл интерлейкина-2 в течение 6 дней с последующим удалением микросфер и однократной заморозкой. Объем Т-клеток уменьшился до <300 фл (примерно через 10-12 дней).

Эффективность трансдукции Т-клеток составила практически 100% для всех клонов (фиг.44А и 44В). Отношение CD4:CD8 составило примерно 1:1 в клонах NVS и 3:2 в клонах 1172 и 1176 (Фиг. 45).

Дегрануляция

Для оценки дегрануляции клетки CART (клоны NVS 2-4, 1172 и 1176) оттаивали, выдерживали в течение ночи при концентрации 2×10^6 клеток/мл в средах для Т-клеток. Затем на следующий день клетки подсчитывали и ресуспендировали в концентрации 1×10^6 клеток/мл. Опухолевые клетки-мишени (TCM, PMA/iono, MOLM14 или JURKAT) ресуспендировали в количестве 5×10^6 клеток/мл. Клетки высевали в соотношении 1×10^5 Т-клеток: 5×10^5 опухолевых клеток в 48-луночных планшетах и инкубировали в течение

2 часов в присутствии анти-CD107a PEcy7, анти-CD49d очищенных и анти-CD28 очищенных антител. Затем клетки собирали, окрашивали с помощью анти-CD3 APC и определяли, используя анализатор BD LSR Fortessa (Фиг.46).

Дегрануляция Т-клеток указана в верхнем правом квадранте каждого графика на Фиг. 46. Представленные в настоящем описании результаты демонстрируют сходное распознавание Т-клетками мишеней CD123+, что проявляется в сходной дегрануляции в течение 2-часового анализа *in vitro*. C1176 показали низкую дегрануляцию, 65%, по сравнению с приблизительно 80% в других клонах.

Цитотоксичность

Для оценки цитотоксичности клетки CART (клоны NVS 2-4, 1172 и 1176) оттаивали и выдерживали в течение ночи в количестве 2×10^6 клеток/мл в средах для Т-клеток. На следующий день клетки подсчитывали и ресуспендировали в концентрации 1×10^6 клеток/мл. Опухолевые клетки-мишени (MOLM14) ресуспендировали в концентрации 1×10^6 клеток/мл. Клетки высевали в черный плоскодонный 96-луночный планшет при уменьшающихся соотношениях Е:Т, как указано (см. фиг.47), в двух повторах. После 20 часов инкубации добавляли люциферин, и методом визуализации пластины определяли поток фотонов в качестве меры остаточных живых клеток. Величины гибели клеток MOLM14 были эквивалентными для всех клонов для большинства отношений эффектор:мишень в течение 20 часов.

Мышиная модель *in vivo*

В день D0 мышам NSG вводили *iv* 1×10^6 клеток MOLM14, экспрессирующих люциферазу. На D6 мышей подвергли методу визуализации (IVIS Spectrum) для определения размера опухоли, затем рандомизировали в группы лечения. Мышей с наименьшим размером опухоли определили в контрольную группу (не получающую лечение Т-клетками, UTD). Клетки CART (клоны NVS 2-4, 1172 и 1176) или контрольные Т-клетки (1×10^6) вводили *iv* на D7. Данные визуализации, полученные на D13, показаны на Фиг. 48. Через шесть дней после инъекции все анти-CD123 конструкции обеспечивали равный противоопухолевый эффект, согласующийся с данными *in vitro*.

Гуманизированные анти-CD123 одноцепочечные вариабельные фрагменты (scFv) на основе мышиного 1176, которые являются перекрестно-реактивными к CD123 яванского макака, генерировали и клонировали в лентивирусный вектор экспрессии с внутриклеточным доменом CD3-дзета и внутриклеточным ко-стимулирующим доменом 4-1BB.

Порядок, в котором расположены области VL и VH в scFv, меняли (т.е., VL-VH или VH-VL-ориентация), причем три или четыре копии субъединицы "G4S" (SEQ ID NO: 18), в которой каждая субъединица содержала последовательность GGGGS (SEQ ID NO: 18) (например, (G4S)₃ (SEQ ID NO: 107) или (G4S)₄ (SEQ ID NO: 106)), соединяли вариабельные домены для получения полного домена scFv, как показано в таблице 25.

Последовательности гуманизированных CAR приведены ниже в таблице 25.

Все эти клоны содержали изменение остатка Q/K в сигнальном домене костимулирующего домена, полученного из цепи CD3-дзета.

Таблица 25: Конструкции гуманизированных CD123 CAR

Название	SEQ ID	Последовательность
hzCAR123-1 NT	1143	ATGGCCCTCCCTGTACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGTCCACGCCGCTCGG CCCCAAGTGCAGCTGGTCCAGTCGGGAGCCGAAGTCAAGAAGCCCGGCGCTAGCGTGA AAGTGTCTTGCAAAGCCTCCGGGTACACATTCACCTCTACTGGATGAATTGGGTGAGA CAGGCGCCCGGCCAGGGAAGTTCGAGTGGATGGGAAGGATTGATCCTTACGACTCCGAAAC

		CCATTACAACCAGAAGTTCAAGGACCGCGTGACCATGACTGTGGATAAGTCCACTTCCA CCGCTTACATGGAGCTGTCCAGCCTGCGCTCCGAGGATACCGCAGTGTACTACTGCGCC CGGGGAAACTGGGACGACTATTGGGGACAGGGAACACCGTGACCGTGTCAAGCGGGG GTGGCGGTAGCGGAGGAGGGGGCTCCGGCGGCGGGCTCAGGGGGCGGAGGAAGCG ACGTGCAGTCAACCCAGTCGCCCTCATTTCTGTTCGGCTCAGTGGGAGACAGAGTGACC ATTACTTGTTCGGGCTTCCAAGAGCATCTCCAAGGACCTTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCC AGGAAAGGCGCCTAAGTTGCTCATCTACTCGGGGTGACCCCTGCAATCTGGCGTGGCCT CCCGTTCTCCGGTTCGGGAAGCGGTACCGAATTCACCTTACTATCTCCTCCTGCAAC CGGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAACAGCACACAAGTACCCGTACACTTTTCGGG GGTGGCACGAAGGTCGAAATCAAGACCACTACCCAGCACCAGGAGCCACCCACCCCGG CTCCTACCATCGCTCCCGACCTCTGTCCCTGCGTCCGGAaggcatgtagaccgcagctggtggggccgtg cataccgggggtcttgacttcgctgcgatatctacatttggccctctggtgctgacttgcggtctgtcctttcactcgtgatcactcttact gtaagcgcggtcggagaagctgctgtacatctttaagcaacctctcatgaggcctgtgcagactactcaagaggaggacgctgttcatgccgg ttccagaggaggaggaaggcggtcgcgaactgcgctgaaattcagccgcagcgcagatgctccagctacaagcaggggcagaaaccagc tctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagtacgactgctggacaagcggagagacgggaccagaaatggcggggaagccgcg cagaagaatcccaagaggcgctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaaggggaacgcga gaagaggcaagggccacgagcgactgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacatgacgctcttcacatgcaggccctgccgcct cgg
hzCAR123-1 AA	1144	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVR QAPGQGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDRVTMTVDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAR GNWDDYWGQGTITVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSDVQLTQSPSFLSASVGDRTITC RASKSISKDLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYY CQHNKYPTYTFGGGKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA CDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEE GGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQ EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
hzCAR123-1 scFv	1145	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVR QAPGQGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDRVTMTVDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAR GNWDDYWGQGTITVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSDVQLTQSPSFLSASVGDRTITC RASKSISKDLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYY CQHNKYPTYTFGGGKVEIK
hzCAR123-1 VH	1146	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGRIDPYDSETH YNQKFKDRVTMTVDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGNWDDYWGQGTITVTVSS
hzCAR123-1 VL	1147	DVQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASKSISKDLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFS GSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQHNKYPTYTFGGGKVEIK
hzCAR123-2 NT	1148	ATGGCCCTCCCTGTACACGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGG CCCCAAGTGCAGCTGGTCCAGTCGGGAGCCGAAGTCAAGAAGCCCGCGCTAGCGTGA AAGTGTCTGCAAGCCCTCCGGGTACACATTACCTCTACTGGATGAATTTGGGTACGA CAGGCGCCCGGCCAGGACTCGAGTGGATGGGAAGGATTGATCCTTACGACTCCGAAAC CCATTACAACCAGAAGTTCAAGGACCGCGTGACCATGACTGTGGATAAGTCCACTTCCA CCGCTTACATGGAGCTGTCCAGCCTGCGCTCCGAGGATACCGCAGTGTACTACTGCGCC CGGGGAAACTGGGACGACTATTGGGGACAGGGAACACTACCGTGACCTGTCAAGCGGGG GTGGCGGTAGCGGAGGAGGGGGCTCCGGCGGCGGCGGCTCAGGGGGCGGAGGAAGCG AAGTGGTGCTGACCCAGTCGCCCGCAACCCTCTCTCTGTCTGCCGCGGAGAACGCGCCACT CTTCTCTGTGCGGCGTCCAAGAGCATCTCAAAGGACCTCGCCTGGTACCAGCAGAGCC TGGTCAAGCCCCGCGGCTGCTGATCTACTCCGGCTCCACGCTGCAATCAGGAATCCCAG CCAGATTTTCCGGTTCGGGGTTCGGGGACTGACTTACCTTGACCATTAGCTCGCTGGAAC CTGAGGACTTCGCCGTGATTACTGCCAGCAGCACACAAGTACCCGTACACCTTCGGA GGCGGTACTAAGTTCGAGATCAAGACCACTACCCAGCACCAGGCGCACCCACCCCGGC TCCTACCATCGCTCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAaggcatgtagaccgcagctggtggggccgtgc ataccgggggtcttgacttcgctgcgatatctacatttggccctctggtggtacttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcactcttactg taagcgcggtcggagaagctgctgtacatctttaagcaacctctcatgaggcctgtgcagactactcaagaggagcagcgttcatgccggtt cccagaggaggaggaaggcggtcgcgaactgcgctgaaattcagccgcagcgcagatgctccagctacaagcaggggcagaaaccagc ctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagtacgactgctggacaagcggagagacgggaccagaaatggcggggaagccgcg cagaagaatcccaagaggcgctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaaggggaacgcga gaagaggcaagggccacgagcgactgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacatgacgctcttcacatgcaggccctgccgcct cgg
hzCAR123-2 AA	1149	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQ APGQGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDRVTMTVDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARG NWDDYWGQGTITVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSEVLTQSPATLSLSPGERATLSCR ASKSISKDLAWYQQKPGQAPRLLIYSGSTLQSGIPARFSGSGSGTDFTLTISLPEPDEFA VYYCQHNKYPTYTFGGGKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFPEEEEGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR
hzCAR123-2 scFv	1150	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQ APGQGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDRVTMTVDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARG NWDDYWGQGTITVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSEVLTQSPATLSLSPGERATLSCR ASKSISKDLAWYQQKPGQAPRLLIYSGSTLQSGIPARFSGSGSGTDFTLTISLPEPDEFA VYYCQHNKYPTYTFGGGKVEIK
hzCAR123-2 VH	1151	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGRIDPYDSETH YNQKFKDRVTMTVDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGNWDDYWGQGTITVTVSS
hzCAR123-2 VL	1152	EVVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSISKDLAWYQQKPGQAPRLLIYSGSTLQSGIPARFSG SGSGTDFTLTISLPEPDEFAVYYCQHNKYPTYTFGGGKVEIK
hzCAR123-3 NT	1153	ATGGCCCTCCCTGTACACGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGG CCCCAAGTGCAGCTGGTCCAGTCGGGAGCCGAAGTCAAGAAGCCCGCGCTAGCGTGA AAGTGTCTGCAAGACCTCCGGGTACACATTACCTCTACTGGATGAATTTGGGTACGA CAGGCGCCCGGCCAGGACTCGAGTGGATGGGAAGGATTGATCCTTACGACTCCGAAAC CCGCTTACATGGAGCTGTCCAGCCTGCGCTCCGAGGATACCGCAGTGTACTACTGCGCC

			CCATTACAACCAGAAGTTCAAGGACCGCGTGACCATGACTGTGGATAAGTCCACTTCCA CCGCTTACATGGAGCTGTCCAGCCTGCGCTCCGAGGATACCGCAGTGTACTACTGCGCC CGGGGAAACTGGGACGACTATTGGGGACAGGGAACACCGTGACCGTGTCAAGCGGGG GTGGCGGTAGCGGAGGAGGGGGCTCCGGCGGCGCGGCTCAGGGGGCGGAGGAAGCG ACGTGCGTGATGACCCAGTACCCGGCATTCCTGTCCGTGACTCCCGGAGAAAAGGTCAAG ATTACTTGCCGGGCGTCCAAGAGCATCTCCAAGGACCTCGCCTGGTACCAACAGAAGCC GGACCAGGCCCCTAAGCTGTTGATCTACTCGGGGTCCACCTTCAATCGGGAGTGCCAT CGCGGTTTAGCGGTTTCGGGTTCTGGGACCGACTTCACTTTCACCATCTCTCTACTGGAAG CCGAGGATGCCGCCACTTACTACTGTCAGCAGCACACAAGTATCCGTACACCTTCGGA GGCGGTACCAAAGTGGAGATCAAGACCACTACCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGG CTCCTACCATCGCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAaggcatgtagaccgcagctggtggggccgtg catacccggggtcttgacttcgctgcgatatctacatttggccctctgctggtacttgcggggtcctgctgttctactcgtgatcactcttact gtaagcgcggtcggagaagctgctgtacatctttaagcaacctctcatgaggcctgtgcagactactcaagaggaggacggctgttcatgccgg ttccagaggaggagaaggcgctgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagctacaagcaggggcagaaccagc tctacaacgaactcaatcttgctcggagaggagtagcacgtgctggacaagcggagagcgggaccagaaatggcggggaagccgcg cagaaagaatcccaagaggcgctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagcctatagcagattggtatgaagggggaacgcga gaagaggcaagggccacgacggactgtaccagggactcagaccgccaccaaggacacatgatgacgtcttcacatgcaggccctgccgcct cgg
hzCAR123-3 AA	1154	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQ APGQGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDRVMTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARG NWDDYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDV VMTQSPAFLSVTPGEKVTITCR ASKSISKDLAWYQQKPDQAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQQHKNKYPYTFGGGKVEIKTTTPAPRPPTAPTIALSRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSIVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR	
hzCAR123-3 scFv	1155	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQ APGQGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDRVMTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARG NWDDYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDV VMTQSPAFLSVTPGEKVTITCR ASKSISKDLAWYQQKPDQAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQQHKNKYPYTFGGGKVEIK	
hzCAR123-3 VH	1156	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGRIDPYDSETH YNQKFKDRVMTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGNWDDYWGQGTITVTVSS	
hzCAR123-3 VL	1157	DVVMTQSPAFLSVTPGEKVTITCRASKSISKDLAWYQQKPDQAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQHKNKYPYTFGGGKVEIK	
hzCAR123-4 NT	1158	ATGGCCCTCCCTGTACCCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGG CCCCAAGTGCAGCTGGTCCAGTCCGGGAGCCGAAGTCAAGAAGCCCGCGCTAGCGTGTA AAGTGTCTCTGCAAAGCCTCCGGGTACACATTACCTCCTACTGGATGAATTGGGTCAGA CAGGCGCCCGGCCAGGACTCGAGTGGATGGGAAGGATTGATCCTTACGACTCCGAAAC CCATTACAACCAGAAGTTCAAGGACCGCGTGACCATGACTGTGGATAAGTCCACTTCCA CCGCTTACATGGAGCTGTCCAGCCTGCGCTCCGAGGATACCGAGTGTACTACTGCGCC CGGGGAAACTGGGACGACTATTGGGGACAGGGAACACCGTGACCGTGTCAAGCGGGG GTGGCGGTAGCGGAGGAGGGGGCTCCGGCGGCGCGGCTCAGGGGGCGGAGGAAGCG ACGTGGTCATGACTAGTCCCGGACTCACTCGCGGTGCTGCTTGGAGAGAGAGCGACC ATCAACTGTCCGGCCCTCAAAGAGCATCAGCAAGGACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCC GGGACAGCCGCCAAAGCTGCTGATCTACTCCGGGTCCACCTTGCAATCTGGTGTCCCTG ACCGGTTCTCCGGTTCGGGTCCGGTACCGACTTACGCTCACTATTTCTGCTCGTCCGAAG CCGAAGATGTGGCCGTGTACTATTGCCAACAGCACAAAGTACCCTACACTTTTGGC GGAGGCACCAAGGTGGAATCAAGACCACTACCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGG CTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAaggcatgtagaccgcagctggtggggccgtg catacccggggtcttgacttcgctgcgatatctacatttggccctctgctggtacttgcggggtcctgctgttctactcgtgatcactcttact gtaagcgcggtcggagaagctgctgtacatctttaagcaacctctcatgaggcctgtgcagactactcaagaggaggacggctgttcatgccgg ttccagaggaggagaaggcgctgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagctacaagcaggggcagaaccagc tctacaacgaactcaatcttgctcggagaggagtagcacgtgctggacaagcggagagcgggaccagaaatggcggggaagccgcg cagaaagaatcccaagaggcgctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagcctatagcagattggtatgaagggggaacgcga gaagaggcaagggccacgacggactgtaccagggactcagaccgccaccaaggacacatgatgacgtcttcacatgcaggccctgccgcct cgg	
hzCAR123-4 AA	1159	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQ APGQGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDRVMTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARG NWDDYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDV VMTQSPDSLAVSLGERATINCR ASKSISKDLAWYQQKPGQPPKLLIYSGSTLQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVA VYYCQQHKNKYPYTFGGGKVEIKTTTPAPRPPTAPTIALSRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSIVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR	
hzCAR123-4 scFv	1160	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQ APGQGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDRVMTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARG NWDDYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDV VMTQSPDSLAVSLGERATINCR ASKSISKDLAWYQQKPGQPPKLLIYSGSTLQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVA VYYCQQHKNKYPYTFGGGKVEIK	
hzCAR123-4 VH	1161	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGRIDPYDSETH YNQKFKDRVMTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGNWDDYWGQGTITVTVSS	
hzCAR123-4 VL	1162	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASKSISKDLAWYQQKPGQPPKLLIYSGSTLQSGVPDRF SGSGSGTDFTLTISSLQAEDVA VYYCQQHKNKYPYTFGGGKVEIK	
hzCAR123-5 NT	1163	ATGGCCCTCCCTGTACCCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGG CCCAGCTGCACTCAGTCACCCAGTCCGCTCATTCTGCTCGGCTCAGTGGGAGACAGAGT GACCATTACTTGTGCGGCCTCCAAGAGCATCTCCAAGGACCTGGCCTGGTATCAGCAGA	

5		AGCCAGGAAAGGCGCCTAAGTTGCTCATCTACTCGGGGTCGACCTTGCAATCTGGCGTG CCGTCGCCGTTCTCCGTTTCGGGAAGCGGTACCGAATTCACCTTACTATCTCCTCCCTG CAACCGGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAACAGCACAACAAGTACCCGTACACTTT CGGGGGTGGCAGCAAGGTCGAAATCAAGGGGGGTGGCGGTAGCGGAGGAGGGGGCTCC GGCGGCGGCGGCTCAGGGGGCGGAGGAAGCCAAGTGCAGCTGCTCCAGTCCGGGAGCCG AAGTCAAGAAGCCCGGCGCTAGCGTGAAAGTGTCTTGCAAAGCCTCCGGGTACACATTC ACCTCTACTGGATGAATTGGGTGAGACAGGCGCCCGGCCAGGGACTCGAGTGGATGGG AAGGATTGATCCTTACGACTCCGAAACCCATTACAACCAGAAGTTCAAGGACCGCTGA CCATGACTGTGGATAAGTCCACTTCCACCGCTTACATGGAGCTGTCCAGCCTGCGCTCCG AGGATACCGCAGTGTACTACTGCGCCCGGGGAACTGGGACGACTATTGGGGACAGGG AACTACCGTGACCGGTGTCAAGCACCCTACCCAGCACCAGGACCACCCACCCCGGCTC CTACCATCGCCTCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAaggcatgtagaccgcagctggtggggccgtgcatac ccggggtcttgacttcgctgcgatactacatttgggcccctctggtggtacttgcggggtctctgcttcttactcgtgatcactcttactgtaag cgcggtcgggaagagctgctgtacatctttaagcaaccctcatgagccctgtgcagactactcaagaggagagcgcgtgtcatgccggttccc agaggaggaggaagcgctgcgaactgcgctgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctacaagcaggggcagaaccagctctac aacgaactcaatcttggtcggagagaggagtacgacgtgctggacaagcggagagagcagccagaaatggcggaagccgcgcaga aagaatcccaagaggcgctgtacaacgactccaaaaggataagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaagggggaacgcagaag aggcaaaagccacgagcgactgtaccaggactcagcaccgccaccaaggacacatgacgctctcatcagcgagccctgcccctcgg
10		
15	hzCAR123-5 AA	1164 MALPVTALLPLALLLHAARPDVQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKSISKDLAWYQQK PGKAPKLLIYSGTLQSGVPSRFSGSGTFTLTITSLQPEDFATYYCQQHKNKYPYTFG GGTKVEIKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSY WMNWVRQAPQGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDRVMTVDKSTSTAYMELSSLRSED TA VYYCARGNWDDYWGQGTTVTVSS
20	hzCAR123-5 scFv	1165 MALPVTALLPLALLLHAARPDVQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKSISKDLAWYQQK PGKAPKLLIYSGTLQSGVPSRFSGSGTFTLTITSLQPEDFATYYCQQHKNKYPYTFG GGTKVEIKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSY WMNWVRQAPQGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDRVMTVDKSTSTAYMELSSLRSED TA VYYCARGNWDDYWGQGTTVTVSS
25	hzCAR123-5 VH	1166 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWMNWVRQAPQGLEWMGRIDPYDSETH YNQKFKDRVMTVDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGNWDDYWGQGTTVTVSS
30	hzCAR123-5 VL	1167 DVQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKSISKDLAWYQQKPGKAPKLLIYSGTLQSGVPSRFS GSGSGTFTLTITSLQPEDFATYYCQQHKNKYPYTFGGGKVEIK
35	hzCAR123-6 NT	1168 ATGGCCCTCCCTGTACCCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGG CCCGAAGTGGTGCTGACCCAGTCGCCCCGAACCTCTCTCTGTGCGCCGGGAGAACGCGC CACTCTTCTCTGTGCGGCGCTCCAAGAGCATCTCAAAGGACCTCGCCTGTTACAGCAGA AGCCTGGTCAAGCCCCGCGGCTGCTGATCTACTCCGGCTCCAGCTGCAATCAGGAATC CCAGCCAGATTTCCGGTTCGGGGTTCGGGGTACTGACTTACCTTGACCATTAGCTCGCTG GAACCTGAGGACTTCCCGTGTATTACTGCCAGCAGCACACAAGTACCCGTACACCTT CGGAGGCGGTACTAAGGTGAGATCAAGGGGGGTGGCGGTAGCGGAGAGGGGCTCC GGCGGCGGCGGCTCAGGGGGCGGAGGAAGCCAAGTGCAGCTGGTCCAGTCGGGAGCCG AAGTCAAGAAGCCCGCGCTAGCGTGAAAGTGTCTGCAAAGCCTCCGGGTACACATTC ACCTCTACTGGATGAATTGGGTGAGACAGGCGCCCGGCTGAGTGGATGGG AAGGATTGATCCTTACGACTCCGAAACCCATTACAACCAGAAGTTCAAGACCGCGTGA CCATGACTGTGGATAAGTCCACTTCCACCGCTTACATGGAGCTGTCCAGCTGCGCTCCG AGGATACCGCAGTGTACTACTGCGCCCGGGGAACTGGGACGACTATTGGGGACAGGG AACTACCGTGACCGTGTCAAGCACCCTACCCAGCACCAGCAGCCACCCCGGCTC CTACCATCGCCTCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAaggcatgtagaccgcagctggtggggccgtgcatac ccggggtcttgacttcgctgcgatactacatttgggcccctctggtggtacttgcggggtctctgcttcttactcgtgatcactcttactgtaag cgcggtcgggaagagctgctgtacatctttaagcaaccctcatgagccctgtgcagactactcaagaggagagcgcgtgtcatgccggttccc agaggaggaggaagcgctgcgaactgcgctgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctacaagcaggggcagaaccagctctac aacgaactcaatcttggtcggagagaggagtacgacgtgctggacaagcggagagcagggaccagaatggcggaagccgcgcaga aagaatcccaagaggcgctgtacaacgactccaaaaggataagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaagggggaacgcagaag aggcaaaagccacgagcgactgtaccaggactcagcaccgccaccaaggacacatgacgctctcatcagcgagccctgcccctcgg
40	hzCAR123-6 AA	1169 MALPVTALLPLALLLHAARPEVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSISKDLAWYQQK PGQAPRLLIYSGTLQSGIPARFSGSGTDFTLTITSLPEDEFAVYYCQQHKNKYPYTFG GGTKVEIKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSY WMNWVRQAPQGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDRVMTVDKSTSTAYMELSSLRSED TA VYYCARGNWDDYWGQGTTVTVSS
45	hzCAR123-6 scFv	1170 MALPVTALLPLALLLHAARPEVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSISKDLAWYQQK PGQAPRLLIYSGTLQSGIPARFSGSGTDFTLTITSLPEDEFAVYYCQQHKNKYPYTFG GGTKVEIKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSY WMNWVRQAPQGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDRVMTVDKSTSTAYMELSSLRSED TA VYYCARGNWDDYWGQGTTVTVSS
	hzCAR123-6 VH	1171 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWMNWVRQAPQGLEWMGRIDPYDSETH YNQKFKDRVMTVDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGNWDDYWGQGTTVTVSS
	hzCAR123-6 VL	1172 EVVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSISKDLAWYQQKPGQAPRLLIYSGTLQSGIPARFSG SGSGTDFTLTITSLPEDEFAVYYCQQHKNKYPYTFGGGKVEIK

5	hzCAR123-7 NT	1173	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGG CCCGACGTGATGACCCAGTACCGGCATTCTGTCGCTGACTCCCGGAGAAAAGGT CACGATTACTTGCCGGGCGTCCAAGAGCATCTCCAAGGACCTCGCCTGGTACCAACAGA AGCCGGACACAGGCCCTAAGCTGTTGATCTACTCGGGGTCCACCTTCAATCGGGAGTG CCATCGCGGTTTACGCGTTTCGGGTTCTGGGACCGACTTCACTTCCACCATCTCCTCACTG GAAGCCGAGGATGCCGCCACTTACTACTGTCAGCAGCACACAAGTATCCGTACACCTT CGGAGGCGGTACCAAAGTGGAGATCAAGGGGGGTGGCGGTAGCGGAGGAGGGGGCTCC GGCGGCGGCGGCTCAGGGGGCGGAGGAAGCCAAGTGCAGCTGGTCCAGTCGGGAGCCG AAGTCAAGAAGCCCGGCGCTAGCGTGAAAGTGTCTTGCAAAGCCCTCCGGGTACACATT ACCTCCTACTGGATGAATTGGGTGAGACAGGCGCCCGGCCAGGGACTCGAGTGGATGGG AAGGATTGATCCTTACGACTCCGAAACCCATTACAACAGAAAGTTCAGGACCGCGTGA CCATGACTGTGGATAAGTCCACTTCCACCGCTTACATGGAGCTGTCCAGCCTGCGCTCCG AGGATACCGCAGTGTACTACTGCGCCCGGGGAACTGGGACGACTATTGGGGACAGGG AATTACCGTGACCGTGTCAAGCACCCTACCCAGCAGCCAGGACCACCCACCCCGGCTC CTACCATCGCCTCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAaggcatgtagaccgcagctggtggggccgtgcatac ccggggcttgaactgcctgcgatatctacatttgggcccctctgctggtacttgcggggtcctgctgcttctactctgtatcactcttactgtaag cgcggtcgggaagagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgagcgctgtgcagactactcaagaggaggacgctgttcatgccggttccc agaggaggaggaagcgctgcgaactcgcgctgaaattcagccgcagcgagatgctccagctacaagcaggggcagaaccagctctac aacgaactcaatcttggtcggagagaggtacgacgtgctggacaagcggagaggacgggaccagaaatggcggggaagccgcgcaga aagaatcccaagaggcgctgtacaacgagctccaaaagataagatggcagaagcctatagcgagattgtagaaaggggaacgcagaag aggcaagggccacgacgactgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacatgacgctcttcatgacggccctgcgcctcgg
10			
15	hzCAR123-7 AA	1174	MALPVTALLPLALLLHAARPDVMTQSPAFLSVTPGEKVTTICRASKSISKDLAWYQQK PDQAPKLLIYSGTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQHKNKYPYTFG GGTKVEIKGGGGSGGGSGGGSGGGSGGVQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSY WMNWVRQAPGQGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDRVMTVDKSTSTAYMELSSLRSED TA VYYCARGNWDDYWGQGTTVTVSS RGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFPPEEEEGGCELVRKFSRSADAPAYKQGQNLQYLNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR
20	hzCAR123-7 scFv	1175	MALPVTALLPLALLLHAARPDVMTQSPAFLSVTPGEKVTTICRASKSISKDLAWYQQK PDQAPKLLIYSGTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQHKNKYPYTFG GGTKVEIKGGGGSGGGSGGGSGGGSGGVQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSY WMNWVRQAPGQGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDRVMTVDKSTSTAYMELSSLRSED TA VYYCARGNWDDYWGQGTTVTVSS
25	hzCAR123-7 VH	1176	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGRIDPYDSETH YNQKFKDRVMTVDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGNWDDYWGQGTTVTVSS
30	hzCAR123-7 VL	1177	DVVMTQSPAFLSVTPGEKVTTICRASKSISKDLAWYQQKPDQAPKLLIYSGTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQHKNKYPYTFGGGTVEIK
35	hzCAR123-8 NT	1178	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGG CCCGACGTGCTCATGACTCAGTCCCGGACTACTCGCGGTGTCGCTTGAGAGAGAGC GACCATCAACTGTCGGGCCTCAAAGAGCATCAGCAAGGACCTGGCCTGGTACCAGCAGA AGCCGGGACAGCCGCCAAAGCTGCTGATCTACTCCGGGTCCACTTGAATCTGCTGCTC CCTGACCGGTTCTCCGGTTCGGGTACCGACTTCACGCTCACTATTTCTGTCGCTG CAAGCCGAAGATGTGGCCGTGTACTATTGCCAACAGCACAAAGTACCCCTACACTTT TGCGCGGAGGCACCAAGGTGGAAATCAAGGGGGGTGGCGGTAGCGGAGGAGGGGCTCC GGCGGGCGGCGCTCAGGGGGCGGAGGAAGCCAAGTGCAGCTGCTCAGTCGGGAGCCG AAGTCAAGAAGCCCGGCGCTAGCGTGAAAGTGTCTTGCAAAGCCCTCCGGGTACACATT ACCTCCTACTGGATGAATTGGGTGAGACAGGCGCCCGGCCAGGGACTCGAGTGGATGGG AAGGATTGATCCTTACGACTCCGAAACCCATTACAACCAAGTTCAGGACCGCGTGGA CCATGACTGTGGATAAGTCCACTTCCACCGCTTACATGGAGCTGTCCAGCCTGCGCTCCG AGGATACCGCAGTGTACTACTGCGCCCGGGGAACTGGGACGACTATTGGGACAGGG AATTACCGTGACCGTGTCAAGCACCCTACCCAGCAGCCAGGACCACCCCGGCTC CTACCATCGCCTCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAaggcatgtagaccgcagctggtggggccgtgcatac ccggggcttgaactgcctgcgatatctacatttgggcccctctgctggtacttgcggggtcctgctgcttctactctgtatcactcttactgtaag cgcggtcgggaagagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgagcgctgtgcagactactcaagaggaggacgctgttcatgccggttccc agaggaggaggaagcgctgcgaactcgcgctgaaattcagccgcagcgagatgctccagctacaagcaggggcagaaccagctctac aacgaactcaatcttggtcggagagaggtacgacgtgctggacaagcggagaggacgggaccagaaatggcggggaagccgcgcaga aagaatcccaagaggcgctgtacaacgagctccaaaagataagatggcagaagcctatagcgagattgtagaaaggggaacgcagaag aggcaagggccacgacgactgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacatgacgctcttcatgacggccctgcgcctcgg
40	hzCAR123-8 AA	1179	MALPVTALLPLALLLHAARPDVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASKSISKDLAWYQQK PGQPPKLLIYSGTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEADVAVYYCQQHKNKYPYTFG GGTKVEIKGGGGSGGGSGGGSGGGSGGVQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSY WMNWVRQAPGQGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDRVMTVDKSTSTAYMELSSLRSED TA VYYCARGNWDDYWGQGTTVTVSS RGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFPPEEEEGGCELVRKFSRSADAPAYKQGQNLQYLNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR
45	hzCAR123-8 scFv	1180	MALPVTALLPLALLLHAARPDVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASKSISKDLAWYQQK PGQPPKLLIYSGTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEADVAVYYCQQHKNKYPYTFG GGTKVEIKGGGGSGGGSGGGSGGGSGGVQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSY WMNWVRQAPGQGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDRVMTVDKSTSTAYMELSSLRSED TA VYYCARGNWDDYWGQGTTVTVSS
	hzCAR123-8 VH	1181	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGRIDPYDSETH YNQKFKDRVMTVDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGNWDDYWGQGTTVTVSS

hzCAR123-8 VL	1182	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASKSISKDLAWYQQKPGQPPLLIIYSGSTLQSGVPDRFSGSGSGTDFLTITISSLQAEDVAVYYCQQHKNKYPYTFGGGKTKEIK
hzCAR123-9 NT	1183	ATGGCCCTCCCTGTACACGCCCTGTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCAGCGAACTGAAGAAGCCCGAGCCTCCGTCA AAGTGTCTTGCAAAGCCTCGGGATACACCTTCACCTCCTACTGGATGAAGTGGTCCGC CAGGCACCTGGACAGGGGCTGGAGTGGATGGGAAGGATCGATCCTACGATTCCGAAA CCCATTACAATCAGAAGTTCAAGGACCGGTTTGTGTTCTCCGTGGACAAGTCCGTGTCCA CCGCCTACCTCCAAATTAGCAGCCTGAAGGCGGAGGATACAGCTGTCTACTACTGCGCT CGCGGAAACTGGGATGACTATTGGGGCCAGGAACTACCGTGACTGTGTCTCCGGGGG TGGCGGTAGCGGAGGAGGGGGCTCCGGCGGCGGCGGCTCAGGGGGCGGAGGAAGCGAC GTGCAGCTCACCAGTCGCCCTCATTTCTGTCTGCCCTCAGTGGGAGACAGAGTGACCAT TACTTGTGCGGCCTCCAAGAGCATCTCCAAGGACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCAG GAAAGGCGCCTAAGTTGTCTCATCTACTCGGGGTGACCCCTGCAATCTGGCGTCCGCTCC CGGTTCTCCGTTTCGGGAAGCGGTACCGAATTCACCCTTACTATCTCCTCCCTGCAACCG GAGGACTTCGCGACCTACTACTGCCAACAGCACAACAAGTACCCGTACACTTTCCGGGG TGGCACAAGGTCGAAATCAAGACCACTACCCAGCACCGACCCACCCACCCGCGCTC CTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAaggcatgtagaccgcagctggtggggccgtgcatac ccggggcttctgacttcgctgcgatatcatcttgggccctctgctgtgacttgcggggctcctgctgcttctactcgtgatcactcttactgttaag cgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaaccttcattgaggcctgtgcagactactcaagaggagggcgtgttcattcgccgttcc agaggaggaggaaagcgcgctgcgaactgcgctgaaattcagccgcagcgagatgctcacaagcaggcgagagcagctctac aacgaactcaatcttgctggagagaggagtacgactgctggacaagcggagaggacgggaccagaaatggcggggaagccgcgcaga aagaatccccagaggcgctgtacaacagagctccaaaaggataaagatggcagaagcctatagcgagattgtagaaggggaagcagagaag aggcgaaggccacgacgactgtaccagggaactcagcaccgccaccaaggacacctaagactcttcacatgcagggccctgccgctcgg
hzCAR123-9 AA	1184	MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTSYWMNWVRQ APQGQLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDRFVFSVDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARG NWDDYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGGSDVQLTQSPSFLSASVGDRTITCR ASKSISKDLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSTDFLTITISLQPEDFA TYYCQQHKNKYPYTFGGGKTKEIKTTTPAPRPPTPAITIASQLSLRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHGDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR
hzCAR123-9 scFv	1185	MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTSYWMNWVRQ APQGQLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDRFVFSVDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARG NWDDYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGGSDVQLTQSPSFLSASVGDRTITCR ASKSISKDLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSTDFLTITISLQPEDFA TYYCQQHKNKYPYTFGGGKTKEIK
hzCAR123-9 VH	1186	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTSYWMNWVRQAPQGQLEWMGRIDPYDSETH YNQKFKDRFVFSVDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARGNWDDYWGQGTITVTVSS
hzCAR123-10 VL	1187	DVQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASKSISKDLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFS GSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQHKNKYPYTFGGGKTKEIK
hzCAR123-10 NT	1188	ATGGCCCTCCCTGTACACGCCCTGTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCAGCGAACTGAAGAAGCCCGAGCCTCCGTCA AAGTGTCTTGCAAAGCCTCGGGATACACCTTCACCTCCTACTGGATGAAGTGGTCCGC CAGGCACCTGGACAGGGGCTGGAGTGGATGGGAAGGATCGATCCTACGATTCCGAAA CCCATTACAATCAGAAGTTCAAGGACCGGTTTGTGTTCTCCGTGGACAAGTCCGTGTCCA CCGCCTACCTCCAAATTAGCAGCCTGAAGGCGGAGGATACAGCTGTCTACTACTGCGCT CGCGGAAACTGGGATGACTATTGGGGCCAGGAACTACCGTGACTGTGTCTCCGGGGG TGGCGGTAGCGGAGGAGGGGGCTCCGGCGGCGGCGGCTCAGGGGGCGGAGGAAGCGA AGTGTTGTCTGACCCAGTCGCCCGCAACCTCTCTCTGTCTCCGGGAGACGCGCCACTC TTTCTGTCTGGGCGTCCAAGAGCATCTCAAAGGACCTCGCTGGTACCAGCAGAAGCCT GGTCAGCGCCCGCGGCTGCTGATCTACTCCGGCTCCACGCTGCAATCAGGAATCCAGC CAGATTTTCCGGTTCGGGTCGGGGACTGACTTCACTTACCATTAGCTCGCTGGAACCT TGAGGACTTCGCGGTGTATTACTGCCAGCAGCACAACAAGTACCCGTACACCTTCGGAG GCGGTACTAAGGTCGAGATCAAGACCACTACCCAGCACCGAGGCCACCCACCCGGCT CCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAaggcatgtagaccgcagctggtggggccgtgcatac accggggcttctgacttcgctgcgatatcatcttgggccctctgctgtgacttgcggggctcctgctgcttctactcgtgatcactcttactgtat agcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaaccttcattgaggcctgtgcagactactcaagaggagacggcgtgttcattcgccgttc ccagaggaggaggaaagcgcgctgcgaactgcgctgaaattcagccgcagcgagatgctcacaagcaggggcagaacacgctct acaacgaactcaatcttgctggagagaggagtacgactgctggacaagcggagaggacgggaccagaaatggcggggaagccgcgcaga gaaagaatccccagaggcgctgtacaacagagctccaaaaggataaagatggcagaagcctatagcgagattgtagaaggggaagcagaga agagggaaggccacgacgactgtaccagggaactcagcaccgccaccaaggacacctaagactcttcacatgcagggccctgccgctcgg
hzCAR123-10 AA	1189	MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTSYWMNWVRQ APQGQLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDRFVFSVDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARG NWDDYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGGSEVLTQSPATLSLSPGERATLSR ASKSISKDLAWYQQKPGQAPRLIIYSGSTLQSGIPARFSGSGSGTDFLTITISLQPEDFA VYYCQQHKNKYPYTFGGGKTKEIKTTTPAPRPPTPAITIASQLSLRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHGDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR
hzCAR123-10 scFv	1190	MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTSYWMNWVRQ APQGQLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDRFVFSVDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARG NWDDYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGGSEVLTQSPATLSLSPGERATLSR ASKSISKDLAWYQQKPGQAPRLIIYSGSTLQSGIPARFSGSGSGTDFLTITISLQPEDFA VYYCQQHKNKYPYTFGGGKTKEIK
hzCAR123-10 VH	1191	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTSYWMNWVRQAPQGQLEWMGRIDPYDSETH YNQKFKDRFVFSVDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARGNWDDYWGQGTITVTVSS

	hzCAR123-10 VL	1192	EVVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSISKDLAWYQQKPGQAPRLLIYSGSTLQSGIPARFSG SGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHKNKYPYTFGGGTKVEIK
5	hzCAR123-11 NT	1193	ATGGCCCTCCCTGTACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGG CCCCAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCAGCGAACTGAAGAAGCCCGAGCCTCCGTCA AAGTGTCTCTGCAAAGCCTCGGGATACACCTTCACCTCCTACTGGATGAAGTGGGTCCGC CAGGCACCTGGACAGGGGCTGGAGTGGATGGGAAGGATCGATCCCTACGATTCCGAA CCCATTACAATCAGAAGTTCAAGGACCGGTTTGTGTTCTCCGTGGACAAGTCCGTGTCCA CCGCCTACCTCCAAATTAGCAGCCTGAAGGCGGAGGATACAGCTGTCTACTACTGCGCT CGCGGAAACTGGGATGACTATTGGGGGCCAGGGAAGTACCCTGACTGTGTCTCTCCGGGG TGGCGGTAGCGGAGGAGGGGCTCCGGCGGCGGCGGCTCAGGGGGCGGAGGAAGCGAC GTCGTGATGACCCAGTCACCGGCATTCTGTCCGTGACTCCCGGAGAAAAGGTCACGAT TACTTGCCCGGCGCTCAAGAGCATCTCCAAGGACCTCGCCTGGTACCAACAGAAGCCGG ACCAGGCCCTAAGCTGTTGATCTACTCGGGTCCACCTTCAATCGGAGTGCCTACGCG GGTTTAGCGGTTCCGGTTCTGGGACCGACTTCACTTTACCATCTCCTCACTGGAAGCCG AGGATGCCGCCACTTACTACTGTACGACGACACAAGTATCCGTACACCTTCGGAGGC GGTACCAAAGTGGAGATCAAGACCACTACCCAGCAGCCAGGCCCACCCACCCCGCTCC TACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAaggcatgtagaccgcagctgtgtgggcccgtgcatacc cggggcttgaacttcgctgcgatatctacattggggccctctggctgtgacttgcgggctcgtgctttcactcgtgactcatttactgtaagg gcggtcggagaagctgctgtacatctttaagcaaccttcatgaggcctgtgcagactactcaagaggaggacgctgttcatgccgttccca gaggaggaggaaaggcgctgcgaactgcgctgaaattcagccgcagcgagatgctccagcctacaagcaggggcagaaccagctctaca acgaactcaatctgttcggagagaggagtagacgtgctggacaagcggagaggacgggaccagaatggcggggaagccgcgcagaa agaatccccaaaggcgctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaagggggaacgcagaga ggcaaaaggccacgacgactgtaccaggactcagcaccgccaccaaggacacatgacgctcttcacatgcaggccctgccgctcgg
10	hzCAR123-11 AA	1194	MALPVTALLPLALLHAARPQVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTSYWMNWVRQ APGQGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDRFVFSVDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARG NWDDYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDVMTQSPAFLSVTPGEKVTITCR ASKSISKDLAWYQQKPDQAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSQSGSTDFTLTISSLEAEDAA TYYCQQHKNKYPYTFGGGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQSLSLRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR
15	hzCAR123-11 scFv	1195	MALPVTALLPLALLHAARPQVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTSYWMNWVRQ APGQGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDRFVFSVDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARG NWDDYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDVMTQSPAFLSVTPGEKVTITCR ASKSISKDLAWYQQKPDQAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSQSGSTDFTLTISSLEAEDAA TYYCQQHKNKYPYTFGGGTKVEIK
20	hzCAR123-11 VH	1196	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGRIDPYDSETH YNQKFKDRFVFSVDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARGNWDDYWGQGTITVTVSS
25	hzCAR123-11 VL	1197	DVVMTQSPAFLSVTPGEKVTITCRASKSISKDLAWYQQKPDQAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLEAEDAATYYCQQHKNKYPYTFGGGTKVEIK
30	hzCAR123-12 NT	1198	ATGGCCCTCCCTGTACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGG CCCCAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCAGCGAACTGAAGAAGCCCGAGCCTCCGTCA AAGTGTCTCTGCAAAGCCTCGGGATACACCTTCACCTCCTACTGGATGAAGTGGGTCCGC CAGGCACCTGGACAGGGGCTGGAGTGGATGGGAAGGATCGATCCCTACGATTCCGAA CCCATTACAATCAGAAGTTCAAGGACCGGTTTGTGTTCTCCGTGGACAAGTCCGTGTCCA CCGCCTACCTCCAAATTAGCAGCCTGAAGGCGGAGGATACAGCTGTCTACTACTGCGCT CGCGGAAACTGGGATGACTATTGGGGGCCAGGGAAGTACCCTGACTGTGTCTCTCCGGGG TGGCGGTAGCGGAGGAGGGGCTCCGGCGGCGGCGGCTCAGGGGGCGGAGGAAGCGAC GTGGTCATGACTCAGTCCCCGACTCACTCGCGGTGTCTGCTGGGAGAGAGGACCAT CAACTGTGCGGGCTCAAAGAGCATCAGCAAGGACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCG GGACAGCCGCCAAAGCTGCTGATCTACTCCGGGTCCACCTTGAATCTGGTGTCCCTGAC CGGTTCTCCGGTTCGGGTCCGGTACCGACTTACGCTCACTATTCTCGCTGCTGCAAGCC GAAGATGTGGCCGTGTACTATTGCCAACAGCACACAAGTACCCCTACACTTTTGGCGG AGGCACCAAGGTGGAAATCAAGACCACTACCCAGCAGCCAGGACCACCCACCCCGGCT CCTACCATCGCTCCACGCTCTGTCCCTGCGTCCGGAaggcatgtagaccgcagctgtgtgggcccgtgcatacc accggggtctgaacttcgctgcgatatctacattggggccctctggctgtgacttgcgggctcgtgctttcactcgtgactcatttactgta agcgcggtcggagaagctgctgtacatctttaagcaaccttcatgaggcctgtgcagactactcaagaggaggacgctgttcatgccggttc ccagaggaggaggaaaggcgctgcgaactgcgctgaaattcagccgcagcgagatgctccagcctacaagcaggggcagaaccagctct acaacgaactcaatctgttcggagagaggagtagacgtgctggacaagcggagaggacgggaccagaatggcggggaagccgcgcga gaaagaatccccaaaggcgctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaagggggaacgcaga agaggcaaaaggccacgacgactgtaccaggactcagcaccgccaccaaggacacatgacgctcttcacatgcaggccctgccgctcgg
35	hzCAR123-12 AA	1199	MALPVTALLPLALLHAARPQVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTSYWMNWVRQ APGQGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDRFVFSVDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARG NWDDYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDVMTQSPDSLAVSLGERATINCR ASKSISKDLAWYQQKPGQPPKLLIYSGSTLQSGVPDRFSGSGSTDFTLTISSLQAEDVA VYYCQQHKNKYPYTFGGGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQSLSLRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR
40	hzCAR123-12 scFv	1200	MALPVTALLPLALLHAARPQVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTSYWMNWVRQ APGQGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDRFVFSVDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARG NWDDYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDVMTQSPDSLAVSLGERATINCR ASKSISKDLAWYQQKPGQPPKLLIYSGSTLQSGVPDRFSGSGSTDFTLTISSLQAEDVA VYYCQQHKNKYPYTFGGGTKVEIK
45	hzCAR123-12 VH	1201	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGRIDPYDSETH YNQKFKDRFVFSVDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARGNWDDYWGQGTITVTVSS

	hzCAR123-12 VL	1202	DVVMQTQSPDSLAVSLGERATINCRASKSISKDLAWYQQKPGQPPKLLIYSGSTLQSGVPPDRFSGSGSGTDFLTITISLQAEADVAVYYCQQHKNKYPYTFGGGTKVEIK
5	hzCAR123-13 NT	1203	ATGGCCCTCCCTGTACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCAGCTGCAGCTACCCAGTCGCCCTCATTCTGTGCGCCTCAGTGGGAGACAGAGTGACCATTACTTGTGCGGCCTCCAAGAGCATCTCCAAGGACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCAGAAAGGCGCCTAAGTTGCTCATCTACTCGGGGTGACCCCTGCAATCTGGCGTGCCGTCCCGTTCTCCGTTTCGGGAAGCGGTACCGAATTACCCCTTACTATCTCCTCCCTGCAACCGGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAACAGCACAACAAGTACCCGTACACTTTCGGGGGTGGCAGCAAGGTCGAAATCAAGGGGGGTGGCGGTAGCGGAGGAGGGGGCTCCGGCGCGCGCGCTCAGGGGGCGGAGGAAGCCAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCAGCGAACTGAAGAAGCCCGAGCCTCCGTCAAAGTGTCTTGCAAAGCCTCGGGATACACCTTACCTCCTACTGGATGAAGTGGGTCCGCCAGGCACCTGGACAGGGGCTGGAGTGGATGGGAAGGATCGATCCCTACGATTCCGAAACCCATTACAATCAGAAGTTCAGGACCGGTTTGTGTTCTCCGTGGACAAGTCCGTGTCCACCGCCTACCTCCAAATTAGCAGCCTGAAGGCGGAGGATACAGCTGTCTACTACTGCGCTCGCGGAAACTGGGATGACTATTGGGGCCAGGGAACTACCGTGACTGTCTCCACACTACCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCTACCATCGCCTCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAAGcagctgtgagccgagctggtggcgctgcataccggggtcttgactgcctgcgatactctacattgggcccctctggtggtacttgccgggtcctgctgcttctactctgcatcactttactgtaagcgcgtcgcgaagaagctgctgtacatctttaagcaaccttcatgagccctgtgcagactactcaagaggaggagcgtgtcatgccggttccagaggaggaggaagcgctgcgaactgcgctgaaattcagcccgagcgagatgctccagcctacaagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttgctgcgagagaggagtagcagctgctggacaagcgagagagcgggaccagaatggcggggaagccgcgcagaaagaatccccaagaggcgctgtacaacgagctccaaaagataagatggcagaagcctatagcgagattgtagtaagagggaacgcagaaagagcgaagagcgaagcagcgactgtaccaggagactcagcaccgccaccaaggacacattatgacgctcttcatcagcaggccctgcccctcgg
10	hzCAR123-13 AA	1204	MALPVTALLPLALLHAARPDVQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKSISKDLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQHKNKYPYTFGGTKVEIKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGSELKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDRFVFSVDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARGNWDDYWGQTTVTVSS
15	hzCAR123-13 scFv	1205	MALPVTALLPLALLHAARPDVQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKSISKDLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQHKNKYPYTFGGTKVEIKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGSELKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDRFVFSVDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARGNWDDYWGQTTVTVSS
20	hzCAR123-13 VH	1206	QVQLVQSGSELKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDRFVFSVDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARGNWDDYWGQTTVTVSS
25	hzCAR123-13 VL	1207	DVQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKSISKDLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQHKNKYPYTFGGGTKVEIK
30	hzCAR123-14 NT	1208	ATGGCCCTCCCTGTACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCAGTGGTGTGACCCAGTCGCCCGCAACCCTCTCTGTGCGCGGAGAACGCGCCACTCTTCTCTGTGCGGCGTCCAAGAGCATCTCAAAGGACCTCGCCTGGTACCAGCAGAAGCCTGGTCAAGCCCCGCGGCTGCTGATCTACTCCGGCTCCACGCTGCAATCAGGAATCCAGCCAGATTTCCGGTTCCGGGTTCGGGGTACTGACTTCACTTACCATTGACTCGCTGGAACCTGAGGACTTCGCCGTGTATTACTGCCAGCAGCACAACAAGTACCCGTACACCTTCGGAGGCGGTACTAAGGTCGAGATCAAGGGGGGTGGCGGTAGCGGAGGAGGGGGCTCCGGCGCGCGCGCTCAGGGGGCGGAGGAAGCCAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCAGCGAACTGAAGAAGCCCGGAGCCTCCGTCAAAGTGTCTTGCAAAGCCTCGGGATACACCTTACCTCCTACTGGATGAAGTGGGTCCGCCAGGCACCTGGACAGGGGCTGGAGTGGATGGGAAGGATCGATCCCTACGATTCCGAAACCCATTACAATCAGAAGTTCAGGACCGGTTTGTGTTCTCCGTGGACAAGTCCGTGTCCACCGCCTACCTCCAAATTAGCAGCCTGAAGCGCGAGGATACAGCTGTCTACTACTGCGCTCGCGGAAACTGGGATGACTATTGGGGCCAGGGAACTACCGTGACTGTCTCTCCACACTACCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCTACCATCGCCTCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAAGcagctgtgagccgagctggtggcgctgcataccggggtcttgactgcctgcgatactctacattgggcccctctggtggtacttgccgggtcctgctgcttctactctgcatcactttactgtaagcgcgtcgcgaagaagctgctgtacatctttaagcaaccttcatgagccctgtgcagactactcaagaggaggagcgtgtcatgccggttccagaggaggaggaagcgctgcgaactgcgctgaaattcagcccgagcgagatgctccagcctacaagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttgctgcgagagaggagtagcagctgctggacaagcgagagagcgggaccagaatggcggggaagccgcgcagaagaatccccaagaggcgctgtacaacgagctccaaaagataagatggcagaagcctatagcgagattgtagtaagagggaacgcagaaagagcgaagagcgaagcagcgactgtaccaggagactcagcaccgccaccaaggacacattatgacgctcttcatcagcaggccctgcccctcgg
35	hzCAR123-14 AA	1209	MALPVTALLPLALLHAARPEVVLQSPATLSLSPGERATLSRASKSISKDLAWYQQKPGQAPRLLIYSGSTLQSGIPARFSGSGSGTDFLTITISLQPEDFATYYCQQHKNKYPYTFGGTKVEIKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGSELKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDRFVFSVDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARGNWDDYWGQTTVTVSS
40	hzCAR123-14 scFv	1210	MALPVTALLPLALLHAARPEVVLQSPATLSLSPGERATLSRASKSISKDLAWYQQKPGQAPRLLIYSGSTLQSGIPARFSGSGSGTDFLTITISLQPEDFATYYCQQHKNKYPYTFGGTKVEIKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGSELKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDRFVFSVDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARGNWDDYWGQTTVTVSS
45	hzCAR123-14 VH	1211	QVQLVQSGSELKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDRFVFSVDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARGNWDDYWGQTTVTVSS

	hzCAR123-14 VL	1212	EVVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSISKDLAWYQQKPGQAPRLLIYSGSTLQSGIPARFSG SGSGTDFTLTISISLEPEDAFYVYCQQHNKYPYTFGGGTKEIK
5	hzCAR123-15 NT	1213	ATGGCCCTCCCTGTACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGG CCCGACGTGCTGATGACCCAGTACCGGCATTCTCTGCTCGTGACTCCCGGAGAAAAGGT CACGATTACTTGCCGGGCGTCCAAGAGCATCTCCAAGGACCTCGCTGGTACCAACAGA AGCCGGACAGGCCCTAAGCTGTTGATCTACTCGGGGTCCACCTTCAATCGGAGTG CCATCGCGGTTTAGCGGTTTCGGGTTCTGGGACCGACTTCACTTTACCATCTCTCTACTG GAAGCCGAGGATGCCGCCACTTACTACTGTGACGAGCACAACAAGTATCCGTACACCTT CGGAGGCGGTACCAAAGTGGAGATCAAGGGGGGTGGCGGTAGCGGAGGAGGGGGCTCC GGCGGCGGCGGCTCAGGGGGCGGAGGAAGCCAAGTGCAGCTGGTGCAGTACGGCAGCG AACTGAAGAAGCCCGAGCCTCCGTCAAAGTGTCTGCAAAGCCTCGGGATACACCTTC ACCTCCTACTGGATGAAGTGGGTCCGCCAGGCACCTGGACAGGGGCTGGAGTGGATGGG AAGGATCGATCCCTACGATTCCGAAACCCATTACAATCAGAAGTTCAGGACCGGTTTG TGTTCTCCGTGGACAAGTCCGTGTCCACCGCCTACCTCCAAATTAGCAGCCTGAAGGCG GAGGATACAGCTGTCTACTACTGCGCTCGCGGAAACTGGGATGACTATTGGGGCCAGGG AACTACCGTGACTGTCTCTCCACTACCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTC CTACCATCGCTCCAGCCTCTGTCCTGCGTCCGGAAGcagctagaccgcagctgggtggcgctgcatc ccggggtcttgactgcctgcgatatctacatttgggccccttggtggtacttgcgggtcctgctgcttctactctgcatcactttactgtaag cgcggtcgggaagctgctgtacatctttaagcaaccttcatgagcctgtgagactactcaagaggaggacgctgttcatgccgttccc agaggaggaggaagcgctgcgaactgcgctgaaattcagcccgagcgagatgctccagcctacaagcaggggcagaaccagctctac aacgaactcaatcttgctgcgagagaggatgacgctgctggacaagcgagagagacgggaccagaatggcggggaagccgcgacaga aagaatccccaagaggcctgtacaacgagctccaaaagataagatggcagaagcctatagcgagattgtagtaagggggaacgcgagaag aggcaaaaggccacgacggactgtaccaggactcagcaccgccaccaaggacacattatgacgctcttcatgacgagccctgcgcctcgg
10	hzCAR123-15 AA	1214	MALPVTALLPLALLHAARPDVMTQSPAFLSVTPGEKVTITCRASKSISKDLAWYQQK PDQAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLEAEDAATYVYCQQHNKYPYTFG GGTKVEIKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQVQLVQSGSELKPGASVKVSCKASGYTFTSY WMNWVRQAPGQGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDRFVFSVDKSVSTAYLQISSLKAEDTA VYYCARGNWDDYWGQTTVTVSSSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRPEEEEEGGCELVRKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPENMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR
15	hzCAR123-15 scFv	1215	MALPVTALLPLALLHAARPDVMTQSPAFLSVTPGEKVTITCRASKSISKDLAWYQQK PDQAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLEAEDAATYVYCQQHNKYPYTFG GGTKVEIKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQVQLVQSGSELKPGASVKVSCKASGYTFTSY WMNWVRQAPGQGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDRFVFSVDKSVSTAYLQISSLKAEDTA VYYCARGNWDDYWGQTTVTVSS
20	hzCAR123-15 VH	1216	QVQLVQSGSELKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGRIDPYDSETH YNQKFKDRFVFSVDKSVSTAYLQISSLKAEDTAAYYCARGNWDDYWGQTTVTVSS
25	hzCAR123-15 VL	1217	DVVMTQSPAFLSVTPGEKVTITCRASKSISKDLAWYQQKPDQAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFS SGSGTDFTLTISLEAEDAATYVYCQQHNKYPYTFGGGTKEIK
30	hzCAR123-16 NT	1218	ATGGCCCTCCCTGTACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGG CCCGACGTGGTCACTGACTCAGTCCCGGACTCACTCGCGTGTCTGCTTGGAGAGAGC GACCATCAACTGTCCGGCCTCAAAGAGCATCAGCAAGGACCTGGCCTGGTACCAGCAGA AGCCGGGACAGCCGCCAAAGCTGCTGATCTACTCGGGTCCACCTTGAATCTGGTGTCT CCTGACCGGTTTCCCGGTTCCGGGTCCGGTACCGACTCACGCTCACTACTTCTGCTGCTG CAAGCCGAAGATGTGGCCGTGTACTATTGCCAACAGCACAACAAGTACCCCTACACTTT TGGCGGAGGCACCAAGGTGGAAATCAAGGGGGGTGGCGGTAGCGGAGGAGGGGGCTCC GGCGGCGGCGGCTCAGGGGGCGGAGGAAGCCAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCAGCG AACTGAAGAAGCCCGGAGCCTCCGTCAAAGTGTCTGCAAAGCCTCGGGATACACCTTC ACCTCCTACTGGATGAAGTGGGTCCGCCAGGCACCTGGACAGGGGCTGGAGTGGATGGG AAGGATCGATCCCTACGATTCCGAAACCCATTACAATCAGAAGTTCAAGGACCGGTTTG TGTTCTCCGTGGACAAGTCCGTGTCCACCGCCTACCTCCAAATTGACAGCTGAAGCGG GAGGATACAGCTGTCTACTACTGCGCTCGCGGAAACTGGGATGACTATTGGGGCCAGGG AATACCGTGACTGTCTCTCCACTACCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTC CTACCATCGCTCCAGCCTCTGTCCTGCGTCCGGAAGcagctagaccgcagctgggtggcgctgcatc ccggggtcttgactgcctgcgatatctacatttgggccccttggtggtacttgcgggtcctgctgcttctactctgcatcactttactgtaag cgcggtcgggaagctgctgtacatctttaagcaaccttcatgagcctgtgagactactcaagaggaggacgctgttcatgccgttccc agaggaggaggaagcgctgcgaactgcgctgaaattcagcccgagcgagatgctccagcctacaagcaggggcagaaccagctctac aacgaactcaatcttgctgcgagagaggatgacgctgctggacaagcgagagagacgggaccagaatggcggggaagccgcgacaga aagaatccccaagaggcctgtacaacgagctccaaaagataagatggcagaagcctatagcgagattgtagtaagggggaacgcgagaag aggcaaaaggccacgacggactgtaccaggactcagcaccgccaccaaggacacattatgacgctcttcatgacgagccctgcgcctcgg
35	hzCAR123-16 AA	1219	MALPVTALLPLALLHAARPDVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASKSISKDLAWYQQK PGQPPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQAEADVAVYYCQQHNKYPYTFG GGTKVEIKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQVQLVQSGSELKPGASVKVSCKASGYTFTSY WMNWVRQAPGQGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDRFVFSVDKSVSTAYLQISSLKAEDTA VYYCARGNWDDYWGQTTVTVSSSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRPEEEEEGGCELVRKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPENMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR
40	hzCAR123-16 scFv	1220	MALPVTALLPLALLHAARPDVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASKSISKDLAWYQQK PGQPPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQAEADVAVYYCQQHNKYPYTFG GGTKVEIKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQVQLVQSGSELKPGASVKVSCKASGYTFTSY WMNWVRQAPGQGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDRFVFSVDKSVSTAYLQISSLKAEDTA VYYCARGNWDDYWGQTTVTVSS
45	hzCAR123-16 VH	1221	QVQLVQSGSELKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGRIDPYDSETH YNQKFKDRFVFSVDKSVSTAYLQISSLKAEDTAAYYCARGNWDDYWGQTTVTVSS

	hzCAR123-16 VL	1222	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASKSISKDLAWYQQKPGQPPKLLIYSGSTLQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEADVAVYYCQQHKNKYPYTFGGGTKEIK
5	hzCAR123-17 NT	1223	ATGGCCCTCCCTGTACACGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGG CCCGAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTCAAGAAGCCTGGAGAATCCCTGA GGATCAGCTGCAAAGGCAGCGGGTATACCTTCACCTCCTACTGGATGAATTGGGTCCGC CAGATGCCCGGAAAAGGCCTGGAGTGGATGGGACGGATTGACCCCTACGACTCGGAAA CCCATTACAACCAGAAGTTCAAGGATCACGTGACCATCTCCGTGGACAAGTCCATTTC ACTGCGTACCTCCAGTGGTCAAGCCTGAAGGCCCTCCGACACTGCTATGTACTACTGCGC ACGCGGAAACTGGGATGATTACTGGGGACAGGGAACAACCGTGACTGTGTCTCCGGG GGTGGCGGTAGCGGAGGAGGGGGCTCCGGCGGGCGCGGCTCAGGGGGCGGAGGAAGC GACGTGCAGCTCACCCAGTCGCCCTCATTTCTGTCGGCCTCAGTGGGAGACAGAGTGAC CATTACTTGTGGGGCTCCAAGAGCATCTCCAAGGACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGC CAGGAAAAGGCGCCTAAGTTGCTCATCTACTCGGGGTCGACCTGCAATCTGGCGTGCCG TCCCGGTTTCTCCGTTTCGGGAAGCGGTACCGAATTCACCCTTACTATCTCCTCCCTGCAA CCGGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAACAGCACAACAAGTACCCGTACACTTTCGG GGTGGCAGCAAGGTCGAAATCAAGACCACTACCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCG GCTCCTACCATCGCCTCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAaggcatgtagaccgcagctggtgggccc tgcataccggggtcttgacttcgctgcgatatctacatttgggcccctctggctggtacttgcggggtctgctgcttctactcgtgatcacttcta ctgtaagcgcggtcgaagaagctgctgtacatctttaagcaaccttcatgagcctgtgtagactactcaagaggaggagcgtgttcatgcc ggttccagaggaggaggaagcgctgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgagatgctccagcctacaagcaggggcagaacca gctctacaacgaactcaatcttgctggagagagagtagacgactgctggacaagcggagaggacgggaccagaatggcggaagccg cgagaaagaatcccaagaggcgctgtacaacgagctccaaaagataagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaaagggaacg cagaagaggcaagggccagcgactgtaccaggactcagcaccgccaccaaggacacatgatgacgcttctacatgcaggccctccgc ctcgg
10			
15	hzCAR123-17 AA	1224	MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMNWVRQ MPGKGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARG NWDDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDVQLTQSPSFLSASVGDRTITCR ASKSISKDLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSTFTLTISLQPEDFA TYYCQQHKNKYPYTFGGGTKEIKTTTPAPRPPTAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFPPEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNLQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPDMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR
20	hzCAR123-17 scFv	1225	MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMNWVRQ MPGKGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARG NWDDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDVQLTQSPSFLSASVGDRTITCR ASKSISKDLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSTFTLTISLQPEDFA TYYCQQHKNKYPYTFGGGTKEIK
25	hzCAR123-17 VH	1226	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMNWVRQMPGKGLEWMGRIDPYDSETHY NQKFKDHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGNWDDYWGQGTTVTVSS
	hzCAR123-17 VL	1227	DVQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASKSISKDLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFS GSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQHKNKYPYTFGGGTKEIK
30	hzCAR123-18 NT	1228	ATGGCCCTCCCTGTACACGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGG CCCGAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTCAAGAAGCCTGGAGAATCCCTGA GGATCAGCTGCAAAGGCAGCGGGTATACCTTCACCTCCTACTGGATGAATTGGGTCCGC CAGATGCCCGGAAAAGGCCTGGAGTGGATGGGACGGATTGACCCCTACGACTCGGAAA CCCATTACAACCAGAAGTTCAAGGATCACGTGACCATCTCCGTGGACAAGTCCATTTC ACTGCGTACCTCCAGTGGTCAAGCCTGAAGGCCCTCCGACACTGCTATGTACTACTGCGC ACGCGGAAACTGGGATGATTACTGGGGACAGGGAACAACCGTGACTGTGTCTCCGGG GGTGGCGGTAGCGGAGGAGGGGGCTCCGGCGGGCGCGGCTCAGGGGGCGGAGGAAGC GAAGTGGTGCTGACCCAGTCGCCGCAACCTCTCTCTGTCGCCGGGAGAACGCGCCAC TCTTTCTGTGCGGGCTCCAAGAGCATCTCAAAGGACCTCGCCTGGTACCAGCAGAAGC CTGGTCAAGCCCCGCGGCTGCTGATCTACTCCGGTCCACGCTGCAATCAGGAATCCCA GCCAGATTTTCCGTTTCGGGGTCCGGGACTGACTTACCTTGACCATTAGCTCGTGGAA CCTGAGGACTTCGCCGTGTATTACTGCCAGCAGCACAACAAGTACCCGTACACTTTCGG AGGCGGTACTAAGTTCGAGATCAAGACCACTACCCAGCAGGACCCACCCACCCCG GCTCCTACCATCGCCTCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAaggcatgtagaccgcagctggtgggccc tgcataccggggtcttgacttcgctgcgatatctacatttgggcccctctggctggtacttgcggggtctgctgcttctactcgtgatcacttcta ctgtaagcgcggtcgaagaagctgctgtacatctttaagcaaccttcatgagcctgtgtagactactcaagaggaggagcgtgttcatgcc ggttccagaggaggaggaagcgctgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgagatgctccagcctacaagcaggggcagaacca gctctacaacgaactcaatcttgctggagagagagtagacgactgctggacaagcggagaggacgggaccagaatggcggaagccg cgagaaagaatcccaagaggcgctgtacaacgagctccaaaagataagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaaagggaacg cagaagaggcaagggccagcgactgtaccaggactcagcaccgccaccaaggacacatgatgacgcttctacatgcaggccctccgc ctcgg
35			
40	hzCAR123-18 AA	1229	MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMNWVRQ MPGKGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARG NWDDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVVLTSQSPATLSLSPGERATLSR ASKSISKDLAWYQQKPGQAPRLLIYSGSTLQSGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFA VYYCQQHKNKYPYTFGGGTKEIKTTTPAPRPPTAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFPPEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNLQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPDMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR
45	hzCAR123-18 scFv	1230	MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMNWVRQ MPGKGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARG NWDDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVVLTSQSPATLSLSPGERATLSR ASKSISKDLAWYQQKPGQAPRLLIYSGSTLQSGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFA VYYCQQHKNKYPYTFGGGTKEIK

	hzCAR123-18 VH	1231	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMNWVRQMPGKGLEWMGRIDPYDSETHY NQKFKDHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCCARGNWDDYWGQGTITVTVSS
	hzCAR123-18 VL	1232	EVVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSISKDLAWYQQKPGQAPRLLIYSGSTLQSGIPARFSG SGSGTDFTLTISLPEPEFAVYYCQQHNKYPYTFGGGTGKVEIK
5			ATGGCCCTCCCTGTACACGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGG CCCGAGGTGACAGTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTCAAGAAGCCTGGAGAATCCCTGA GGATCAGCTGCAAAGGCAGCGGGTATACCTTCACCTCTACTGGTGAATTGGTCCGC CAGATGCCCCGAAAAGGCCCTGGAGTGGATGGGACGGATTGACCCCTACGACTCGGAAA CCCATTACAACCAGAAGTTCAAGGATCACGTGACCATCTCCGTGGACAAGTCCATTTC ACTGCGTACCTCCAGTGGTCAAGCCTGAAGGCCCTCCGACACTGCTATGTACTACTGCGC ACGCGGAAACTGGGATGATTACTGGGGACAGGGAACAACCGTGACTGTGTCTCCGGG GGTGGCGGTAGCGGAGGAGGGGCTCCGGCGGCGCGGCTCAGGGGGCGGAGGAAGC GACGTGCTGATGACCCAGTACCGGCATTCTGTCCGTGACTCCCGGAGAAAAGGTAC GATTACTTGGCGGCTCCAAGAGCATCTCCAAGGACCTGCCTGGTACCAACAGAGC CGGACCAGGCCCTAAGCTGTTGATCTACTCGGGGTCCACCCTTCAATCGGGAGTGCCA TCGCGGTTTAGCGGTTCTGGGTTCTGGGACCGACTTCACTTTACCATCTCCTCACTGGAA GCCGAGGATGCCGCCACTTACTACTGTGACGACACAACAAGTATCCGTACACCTTCGG AGGCGGTACCAAAGTGGAGATCAAGACCACTACCCAGCACCCGAGGCCACCCACCCCG GCTCCTACCATCGCCTCCAGCCTCTGTCCCTGCTGCTCCGGAaggcatgtagaccgcagctggtggggcgtg tgataccggggctgtgacttcgctgcgatatctacatttgggcccctctggctggtacttgcgggctcgtgcttctcactggtatcatttta ctgaagcgcggtcggagaagctgctgtacatctttaagcaaccctcatgaggcctgtgcagactactcaagaggagagcgtgttcatgccc ggttccagagagaggaagcggctgcgaactgcgctgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctacaagcagggcgagaacca gctctacaacgaactcaatctgtgctggagagaggtacgacgtgctggacaagcggagagagcgggagaccagaatggcggggaagccg cgcaagaagaatcccaagaggcctgtacaacgagctcctaaagataagatggcagaagcctatagcagattggtatgaaggggaacgc cagaagaggcaaaagccacgagctgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacatgatgacgtcttcatatgcagggccctgcccgc ctcgg
10	hzCAR123-19 NT	1233	
15			
20	hzCAR123-19 AA	1234	MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMNWVRQ MPGKGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCCARG NWDDYWGQGTITVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSDVMTQSPAFLSVTPGEKVTITCR ASKSISKDLAWYQQKPDQAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFGSGSGTDFTLTISLEAEDAA TYYCQQHNKYPYTFGGGTGKVEIKTTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLIYFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFPEEEEGCELRVKFSRSADAPAYKQGNQQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPENG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR
25	hzCAR123-19 scFv	1235	MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMNWVRQ MPGKGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCCARG NWDDYWGQGTITVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSDVMTQSPAFLSVTPGEKVTITCR ASKSISKDLAWYQQKPDQAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFGSGSGTDFTLTISLEAEDAA TYYCQQHNKYPYTFGGGTGKVEIK
	hzCAR123-19 VH	1236	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMNWVRQMPGKGLEWMGRIDPYDSETHY NQKFKDHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCCARGNWDDYWGQGTITVTVSS
	hzCAR123-19 VL	1237	DVVMTQSPAFLSVTPGEKVTITCRASKSISKDLAWYQQKPDQAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISLEAEDAATYYCQQHNKYPYTFGGGTGKVEIK
30			ATGGCCCTCCCTGTACACGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGG CCCGAGGTGACAGTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTCAAGAAGCCTGGAGAATCCCTGA GGATCAGCTGCAAAGGCAGCGGGTATACCTTCACCTCTACTGGTGAATTGGTCCGC CAGATGCCCCGAAAAGGCCCTGGAGTGGATGGGACGGATTGACCCCTACGACTCGGAAA CCCATTACAACCAGAAGTTCAAGGATCACGTGACCATCTCCGTGGACAAGTCCATTTC ACTGCGTACCTCCAGTGGTCAAGCCTGAAGGCCCTCCGACACTGCTATGTACTACTGCGC ACGCGGAAACTGGGATGATTACTGGGGACAGGGAACAACCGTGACTGTGTCTCCGGG GGTGGCGGTAGCGGAGGAGGGGCTCCGGCGGCGCGGCTCAGGGGGCGGAGGAAGC GACGTGGTCATGACTCAGTCCCCGACTCACTCGCGGTGTGCTTGGAGAGAGAGCGAC CATCAACTGTCCGGCCTCAAAGAGCATCAGCAAGGACCTGGCTGGTACCAGCAGAAGC CGGGACAGCCGCCAAAGCTGCTGATCTACTCCGGGTCCACCTTGCAATCTGGTGTCCCTG ACCGGTTCTCCGGTTCGGGTGCGGTACCGACTTCACGCTCACTATTTCGTGCTGCAAG CCGAAGATGTGGCCGTGTACTATTGCCAACAGCACAACAAGTACCCCTACACTTTTGGC GGAGGCACCAAGGTGGAAATCAAGACCACTACCCAGCACCCGAGGCCACCCACCCCG CTCCTACCATCGCCTCCAGCCTCTGTCCCTGCTGCTCCGGAaggcatgtagaccgcagctggtggggcgtg catacccgggctgtgacttcgctgcgatatctacatttgggcccctctggctggtacttgcgggctcgtgcttctcactggtatcatttta gtaagcgcggtcggagaagctgctgtacatctttaagcaaccctcatgaggcctgtgcagactactcaagaggagagcgtgttcatgccc ttccagagagaggaagcggctgcgaactgcgctgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctacaagcagggcgagaaccagc tctacaacgaactcaatctgtgctggagagaggtacgacgtgctggacaagcggagagagcgggagaccagaatggcggggaagccgcg cagaagaatcccaagaggcctgtacaacgagctcctaaagataagatggcagaagcctatagcagattggtatgaaggggaacgcga gaagaggcaaaagccacgagctgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacatgatgacgtcttcatatgcagggccctgcccgc cgg
35	hzCAR123-20 NT	1238	
40			
45	hzCAR123-20 AA	1239	MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMNWVRQ MPGKGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCCARG NWDDYWGQGTITVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSDVMTQSPDSLAVSLGERATINCR ASKSISKDLAWYQQKPGQPPKLLIYSGSTLQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVA VYYCQQHNKYPYTFGGGTGKVEIKTTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLIYFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFPEEEEGCELRVKFSRSADAPAYKQGNQQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPENG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR

5	hzCAR123-20 scFv	1240	MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMNWVRQMPGKLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGNWDYWGQGTTVTVSS
	hzCAR123-20 VH	1241	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMNWVRQMPGKLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGNWDYWGQGTTVTVSS
	hzCAR123-20 VL	1242	DVVMVTQSPDSLAVSLGERATINCRASKSISKDLAWYQQKPGQPPKLLIYSGSTLQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVA VYYCQQHKNKYPYTFGGGTKVEIK
10	hzCAR123-21 NT	1243	ATGGCCCTCCCTGTACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCCGACGTGCAGCTCACCCAGTCGCCCTCATTTCTGTGCGCCCTCAGTGGGAGACAGAGTGACCAATTACTTGTGCGGCCCTCCAAGAGCATCTCCAAGGACCTGGCCTGGTATCAGCAGAGCCAGGAAAGGCGCCTAAGTTGCTCATCTACTCGGGTGCACCTGCAATCTGGCGTGCCGTCGCCGTTTCCCGTTTCGGGAAGCGGTACCGAATTACCCCTACTATCTCTCCCTGCAACCGGAGACTTCGCCACTACTGCCAACAGCACAACAAGTACCCGTACACTTCGCGGGTGGCAGCAAGGTGCAATCAAGGGGGTGGCGGTAGCGGAGGAGGGGCTCCGGCGGCGGCGCTCAGGGGGCGGAGGAAGCGAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTCAAGAAGCCTGGAGAATCCCTGAGGATCAGCTGCAAAGGCAGCGGGTATACCTTACCTCTACTGGATGAATTGGGTCCGCCAGATGCCCGGAAAAGGCTGGAGTGGATGGGACGGATTGACCCCTACGACTCGGAAACCCATTACAACCAGAAAGTTCAAGGATCACGTGACCATCTCCGTGGACAAGTCCATTTCCACTGCGTACCTCCAGTGGTCAAGCTGAAGGCGCTCCGACACTGCTATGTACTACTGCGCACGCGGAACTGGGATGATTACTGGGGAACAGGACAACAACCGTGACTGTGTCTCCACCACTACCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGCTCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAaggcatgtagaccgcagctgtgtggcgctgcatacc
15			cggggtcttgacttcgctcgatatactacattggccccccttgctgtgacttgctggggtctgctgttcaactgctgacactcttactgtaagcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaaccttcagaggcctgtgcagactactcaagaggagcgctgttcagtcggttcccaaggaggaggaaggcgctgcgaactgcgctgaaattcagccgcagcgagatgctccagctacaagcaggggcagaaccagctctacacgaactcaatctgtgctcgagagagagtagacgtgctggacaagcggagaggacgggaccagaatggcgcggaagccgcgcagaaagaatcccaagaggcgctgtacaacgagctccaaaggataagatggcagaagcctatagcgaagggaacgcagagaaggcaaggccacgacgactgtaccaggactcagaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgcagccctgccgcctcgg
20	hzCAR123-21 AA	1244	MALPVTALLPLALLLHAARPDVQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKSISKDLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQHKNKYPYTFGGTKVEIKGGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMNWVRQMPGKLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGNWDYWGQGTTVTVSS
25	hzCAR123-21 scFv	1245	MALPVTALLPLALLLHAARPDVQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKSISKDLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQHKNKYPYTFGGTKVEIKGGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMNWVRQMPGKLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGNWDYWGQGTTVTVSS
30	hzCAR123-21 VH	1246	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMNWVRQMPGKLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGNWDYWGQGTTVTVSS
30	hzCAR123-21 VL	1247	DVQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKSISKDLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQHKNKYPYTFGGGTKVEIK
35	hzCAR123-22 NT	1248	ATGGCCCTCCCTGTACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCCGAGTGGTGTGACCCAGTCGCCCGCAACCTCTCTGTGCGCCGGGAGAACGCGCACTCTTTCTGTGCGGGCGTCCAAGAGCATCTCAAAGGACCTCGCCTGGTACCAGCAGAGCCTGGTCAAGCCCCGCGGTGCTGATCTACTCCGGCTCAGCTGCAATCAGGAATCCAGCCAGATTTCCGGTTTCGGGGTTCGGGGTACTGACTTACCTTGACCATTAGCTCGCTGGAACCTGAGGACTTCGCCGTGTATTACTGCCAGCAGCACACAAGTACCCGTACACCTTCGGAGGCGGTACTAAGTTCGAGATCAAGGGGGTGGCGGTAGCGGAGGAGGGGCTCCGGCGGCGGCGGCTCAGGGGGCGGAGGAAGCGAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTCAAGAAGCCTGGAGAATCCCTGAGGATCAGCTGCAAAGGCAGCGGGTATACCTTACCTCTACTGGATGAATTGGGTCCGCCAGATGCCCGGAAAAGGCTGGAGTGGATGGGACGGATTGACCCCTACGACTCGGAAACCCATTACAACCAGAAAGTTCAAGGATCACGTGACCATCTCCGTGGACAAGTCCATTTCCACTGCGTACCTCCAGTGGTCAAGCTGAAGGCGCTCCGACACTGCTATGTACTACTGCGCACGCGGAACTGGGATGATTACTGGGGAACAGGGAACAACCGTGACTGTGTCTCCACCACTACCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGCTCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAaggcatgtagaccgcagctgtgtggcgctgcatacc
40			cggggtcttgacttcgctcgatatactacattggccccccttgctgtgacttgctggggtcctgctgttcaactgctgacactcttactgtaagcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaaccttcagaggcctgtgcagactactcaagaggagcgctgttcacgcttcccaaggaggaggaaggcgctgcgaactgcgctgaaattcagccgcagcgagatgctccagcctacaagcaggggcagaaccagctctacacgaactcaatctgtgctcgagagagagtagacgtgctggacaagcggagaggacgggaccagaatggcgcggaagccgcgcagaaagaatcccaagaggcgctgtacaacgagctccaaaggataagatggcagaagcctatagcgaagtggtatgaagggggaacgcagagaaggcaaggccacgacgactgtaccaggactcagaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgcagccctgccgcctcgg
45	hzCAR123-22 AA	1249	MALPVTALLPLALLLHAARPEVVLVTQSPATLSLSPGERATLSRASKSISKDLAWYQQKPGQAPRLLIYSGSTLQSGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQHKNKYPYTFGGTKVEIKGGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMNWVRQMPGKLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGNWDYWGQGTTVTVSS

5	hzCAR123-22 scFv	1250	MALPVTALLPLALLHAARPEVVLTSQSPATLSLSPGERATLSRASKSISKDLAWYQQK PGQAPRLLIYSGSTLQSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHKNKYPYTFG GGTKEIKGGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKSGSYTFTSY WMNWVRQMPGKGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTA MYYCARGNWDDYWGQGTTVTVSS
	hzCAR123-22 VH	1251	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKSGSYTFTSYWMNWVRQMPGKGLEWMGRIDPYDSETHY NQKFKDHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGNWDDYWGQGTTVTVSS
	hzCAR123-22 VL	1252	EVVLTSQSPATLSLSPGERATLSRASKSISKDLAWYQQKPGQAPRLLIYSGSTLQSGIPARFSG SSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHKNKYPYTFGGGTKEIK
10	hzCAR123-23 NT	1253	ATGGCCCTCCCTGTACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGG CCGGACGTGCTGATGACCCAGTCACCGGCATTCTGTCCGTGACTCCCGGAGAAAAGGT CACGATTACTTGCCGGGCGTCCAAGAGCATCTCCAAGGACCTCGCTGGTACCAACAGA AGCCGGACAGGCCCTAAGCTGTTGATCTACTCGGGGTCCACCTTCAATCGGGAGTG CCATCGCGGTTTAGCGGTTCCGGGTTCTGGGACCGACTTCACTTCCACCATCTCCTCACTG GAAGCCGAGGATGCCGCCACTTACTACTGTACGACGACACAAGTATCGGTACACCTT CGGAGGCGGTACCAAAGTGAGATCAAGGGGGTGGCGGTAGCGGAGGAGGGGCTCC GCGGCGCGGCGCTCAGGGGGCGGAGGAAGCGAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCG AGGTCAAGAAGCCTGGAGAATCCCTGAGGATCAGCTGCAAAGGCAGCGGGTATACCTTC ACCTCCTACTGGATGAATTGGGTCCGCCAGATGCCCGGAAAAGGCTGGAGTGGATGGG ACGGATTGACCCCTACGACTCGGAAACCCATTACAACCAGAAGTTCAAGGATCACGTGA CCATCTCCGTGGACAAGTCCATTTCCTGCGTACCTCCAGTGGTCAAGCTGAAGGCCCT CCGACACTGCTATGTACTACTGCGCACGCGGAAACTGGGATGATTACTGGGAGACGGGA ACAACCGTGACTGTGTCTCCACCACTACCCAGACCCGAGGCCACCCACCCCGCTCC TACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAaggcatgtagaccgcagctgtggggccgtgcatacc cggggtcttgacttcgctcgatatactacattggccccccttgctgtgacttgctggggtcctgctgctttcactgcgtatcactcttactgtaagc gcggtcggagaagctgctgtacatctttaagcaacctctcatgagcctgtgcagactactcaagaggagcggctgttcacgcccgttccca gagggaggaggaaggcgctgcgaactgcgctgaaattcagccgcagcgagatgctccagctactaagcaggggcagaaccagctctaca acgaactcaatctgtcgcgagagagagtagacgtgctggacaagcggagaggacgggaccagaatggcggggaagccgcgcagaa agaattcccaagaggcgctgtacaacgagctccaaaggataagatggcagaagcctatagcagattggatgaaagggggaacgcagaaga ggcaaggccacgacgactgtaccaggactcagaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgcagccctgccgcctcgg
15			
20	hzCAR123-23 AA	1254	MALPVTALLPLALLHAARPDVMTQSPAFLSVTPGEKVTITCRASKSISKDLAWYQQK PDQAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLEAEDAATYYCQQHKNKYPYTFG GGTKEIKGGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKSGSYTFTSY WMNWVRQMPGKGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTA MYYCARGNWDDYWGQGTTVTVSS
25	hzCAR123-23 scFv	1255	MALPVTALLPLALLHAARPDVMTQSPAFLSVTPGEKVTITCRASKSISKDLAWYQQK PDQAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLEAEDAATYYCQQHKNKYPYTFG GGTKEIKGGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKSGSYTFTSY WMNWVRQMPGKGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTA MYYCARGNWDDYWGQGTTVTVSS
30			EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKSGSYTFTSYWMNWVRQMPGKGLEWMGRIDPYDSETHY NQKFKDHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGNWDDYWGQGTTVTVSS
35	hzCAR123-23 VL	1257	DVVMTQSPAFLSVTPGEKVTITCRASKSISKDLAWYQQKPDQAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLEAEDAATYYCQQHKNKYPYTFGGGTKEIK
40	hzCAR123-24 NT	1258	ATGGCCCTCCCTGTACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGG CCGGACGTGCTGATGACTCAGTCCCGGACTACTCGCGGTGTCGCTTGAGAGAGAGAGC GACCATCAACTGTCCGGCCTCAAAGAGCATCAGCAAGGACCTGGCCTGGTACCAGCAGA AGCCGGGACAGCCGCCAAAGCTGCTGATCTACTCCGGGTCCACTTGAATCTGGTGTG CCTGACCGGTTCTCCGGTCCGGGTCCGGTACCGACTTACGCTCACTATTTCTGCTGCTG CAAGCCGAAGATGTGGCCGTGTAATTTGCCAACAGCACAACAAGTACCCCTACACTTT TGGCGGAGGCACCAAGGTGGAAATCAAGGGGGTGGCGGTAGCGGAGGAGGGGCTCC GCGGCGGCGGCTCAGGGGGCGGAGGAAGCGAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCG AGGTCAAGAAGCCTGGAGAATCCCTGAGGATCAGCTGCAAAGGCAGCGGGTATACCTTC ACCTCCTACTGGATGAATTGGGTCCGCCAGATGCCCGGAAAAGGCCTGGAGTGGATGGG ACGGATTGACCCCTACGACTCGGAAACCCATTACAACCAGAAGTTCAAGGATCACGTGA CCATCTCCGTGGACAAGTCCATTTCCTGCGTACCTCCAGTGGTCAAGCTGAAGGCCCT CCGACACTGCTATGTACTACTGCGCACGCGGAAACTGGGATGATTACTGGGAGCAGGGA ACAACCGTGACTGTGTCTCCACCACTACCCAGCAGCCAGGCCACCCACCCCGCTCC TACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAaggcatgtagaccgcagctgtggggccgtgcatacc cggggtcttgacttcgctcgatatactacattggccccccttgctgtgacttgctggggtcctgctgctttcactgcgtatcactcttactgtaagc gcggtcggagaagctgctgtacatctttaagcaacctctcatgagcctgtgcagactactcaagaggagcggctgttcacgcccgttccca gagggaggaggaaggcgctgcgaactgcgctgaaattcagccgcagcgagatgctccagcctacaagcaggggcagaaccagctctaca acgaactcaatctgtcgcgagagagagtagacgtgctggacaagcggagaggacgggaccagaatggcggggaagccgcgcagaa agaattcccaagaggcgctgtacaacgagctccaaaggataagatggcagaagcctatagcagattggatgaaagggggaacgcagaaga ggcaaggccacgacgactgtaccaggactcagaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgcagccctgccgcctcgg
45			
45	hzCAR123-24 AA	1259	MALPVTALLPLALLHAARPDVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASKSISKDLAWYQQK PGQPPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEADVAVYYCQQHKNKYPYTFG GGTKEIKGGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKSGSYTFTSY WMNWVRQMPGKGLEWMGRIDPYDSETHYNQKFKDHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTA MYYCARGNWDDYWGQGTTVTVSS

5	hzCAR123-24 scFv	1260	MALPVTALLLPLALLLHAARPDVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASKSISKDLAWYQQKPGQPPKLLIYSGSTLQSGVPDRFSGSGSTDFLTITSSSLQAEDVAVYYCQQHNKYPYTFGGGTKEIK
	hzCAR123-24 VH	1261	EVQLVQSGAEVKKPESLRISCKGSGYTFTSYWMNWVRQMPGKLEWWMGRIDPYDSETHYNQKFKDHVTISVDKISTAYLQWSSSLKASDTAMYYCARGNWDDYWGQGTITVTVSS
	hzCAR123-24 VL	1262	DVVMVTQSPDSLAVSLGERATINCRASKSISKDLAWYQQKPGQPPKLLIYSGSTLQSGVPDRFSGSGSTDFLTITSSSLQAEDVAVYYCQQHNKYPYTFGGGTKEIK
10	hzCAR123-25 NT	1263	ATGGCCCTCCCTGTACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCAGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGAGGGGGACTGGTGCAGCCCGGAGGAAGCCTGAGGCTGTCTGCGCTGCCTCCGGCTACACCTTACCTCCTACTGGATGAACGGGTGACAGAGGCACCTGGAAAGGGACTGGTCTGGGTGTGCGCGCATTGACCCCTACGACTCCGAAACCATTACAATCAGAAATTCAGGACCGCTTACCATCTCCGTGGACAAAGCCAAGAGCACCGCGTACCTCCAAATGAACTCCCTGCGCGCTGAGGATACAGCAGTGTACTATTGCGCCC
15			GGGAAACTGGGATGATTACTGGGGCCAGGGA ACTACTGTGACTGTGTATCCGGGGGTGGCGGTAGCGGAGGAGGGGGCTCCGGCGCGCGCGGCTCAGGGGGCGGAGGAAGCGACGTGCAGCTACCCAGTCGCCCTCATTTCTGTCGGCCTCAGTGGGAGACAGAGTGACCATTACTTGTCCGGGCTCCAAGAGCATCTCCAAGGACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGAAAGGCGCCTAAGTTGCTCATCTACTCGGGGTGACCCCTGCAATCTGGCGTGCCGTCCCGTTCTCCGGTTCGGGAAGCGGTACCGAATTCACCTTACTATCTCTCTCCGTGCAACCGGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAACAGCACAAAGTACCCGTACACTTTCGGGGGTGGCACGAAGGTGCAATCAAGACCACTACCCAGCACCGAGGCCACCCACCCGGCTCTACCATCGCCTCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGgagcatgtagaccgcagctggtggggcgtgcataccggggtctgacttcgctgcgatactacattgggcccctctggtggtacttgcgggtcctgctgcttctactcgtgataccttactgttaagcgcgtcgggaagaagctgctgtacatctttaagcaaccctcatgaggcctgtgcagactactcaagaggaggacgctgttcatgcccgttcccagaggaggaggaaggcgcgtcggaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctacaagcaggggcagaaccagctctacaagaactcaatcttggctgcgagagaggtagcagctgctgcgacaagcggagagcgggaccagaaatggcggggaagccgcgcagaaatcccccaagaggcctgtacaacgagctccaaaagataagatggcagaagcctatagcagaagtggtatgaagggggaacgcagaagaggcaaggccacgacgactgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctctcatcgagccctgcccctcgg
20	hzCAR123-25 AA	1264	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYWMNWVRQAPGKGLVWVSRIDPYDSETHYNQKFKDRFTISVDKAKSTAYLQMNLSRAEDTAVYYCARGNWDDYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDVQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASKSISKDLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSTGTEFLTITSSLPEDFATYYCQQHNKYPYTFGGGTKEIKTTTPAPRPPTAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSIVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNLQYLNELNLDKRRGRDPEMGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
25	hzCAR123-25 scFv	1265	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYWMNWVRQAPGKGLVWVSRIDPYDSETHYNQKFKDRFTISVDKAKSTAYLQMNLSRAEDTAVYYCARGNWDDYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDVQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASKSISKDLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSTGTEFLTITSSLPEDFATYYCQQHNKYPYTFGGGTKEIK
30	hzCAR123-25 VH	1266	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYWMNWVRQAPGKGLVWVSRIDPYDSETHYNQKFKDRFTISVDKAKSTAYLQMNLSRAEDTAVYYCARGNWDDYWGQGTITVTVSS
	hzCAR123-25 VL	1267	DVQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASKSISKDLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSTGTEFLTITSSLPEDFATYYCQQHNKYPYTFGGGTKEIK
35	hzCAR123-26 NT	1268	ATGGCCCTCCCTGTACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCAGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGAGGGGGACTGGTGCAGCCCGGAGGAAGCCTGAGGCTGTCTGCGCTGCCTCCGGCTACACCTTACCTCCTACTGGATGAACGGGTGACAGAGGCACCTGGAAAGGGACTGGTCTGGGTGTGCGCGCATTGACCCCTACGACTCCGAAACCATTACAATCAGAAATTCAGGACCGCTTACCATCTCCGTGGACAAAGCCAAGAGCACCGCGTACCTCCAAATGAACTCCCTGCGCGCTGAGGATACAGCAGTGTACTATTGCGCCC
40			GGGAAACTGGGATGATTACTGGGGCCAGGGA ACTACTGTGACTGTGTATCCGGGGGTGGCGGTAGCGGAGGAGGGGGCTCCGGCGCGCGCGGCTCAGGGGGCGGAGGAAGCGAA GTGGTGTGTACCCAGTCGCCCGCAACCCCTCTCTGTGTCGCCGGGAGAAACGCGCCACTCTTTCCTGTCCGGCGTCCAAGAGCATCTCAAAGGACCTCGCCTGGTACCAGCAGAAGCCTGGTCAAGCCCCGCGGTGCTGATCTACTCCGGCTCCACGTGCAATCAGGAATCCCAGCCA GATTTTCCGGTTCGGGGTTCGGGGACTGACTTACCTTGACCATTAGCTCGCTGGAACCTGAGGACTTCGCCGTGTATTACTGCCAGCAGCACAAAGTACCCGTACACCTTCGGAGGCGGTACTAAGGTGAGATCAAGACCACTACCCAGCACCGGACCCACCCCGGCTCTTACCATCGCCTCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGgagcatgtagaccgcagctggtggggcgtgcatacc
45	hzCAR123-26 AA	1269	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYWMNWVRQAPGKGLVWVSRIDPYDSETHYNQKFKDRFTISVDKAKSTAYLQMNLSRAEDTAVYYCARGNWDDYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVVLQSPATLSLSPGERATLSRASKSISKDLAWYQQKPGQAPRLLIYSGSTLQSGIPARFSGSGSTDFLTITSSLPEDFATYYCQQHNKYPYTFGGGTKEIKTTTPAPRPPTAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSIVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNLQYLNELNLDKRRGRDPEMGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

5	hzCAR123-26 scFv	1270	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYWMNWVRQ APGKGLVWVSRIDPYDSETHYNQKFKDRFTISVDKAKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARG NWDDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVVLTSQSPATLSLSPGERATLSR ASKSISKDLAWYQQKPGQAPRLLIYSGSTLQSGIPARFSGSGSDTFTLTISSELPEDFA VYYCQQHKNKYPYTFGGGKVEIK
	hzCAR123-26 VH	1271	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYWMNWVRQAPGKGLVWVSRIDPYDSETHY NQKFKDRFTISVDKAKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARGNWDDYWGQGTTVTVSS
	hzCAR123-26 VL	1272	EVVLTSQSPATLSLSPGERATLSRASKSISKDLAWYQQKPGQAPRLLIYSGSTLQSGIPARFSG SGSGDFTLTISSELPEDFAVYYCQQHKNKYPYTFGGGKVEIK
10	hzCAR123-27 NT	1273	ATGGCCCTCCCTGTCCACCGCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGG CCCGAAGTGCAGCTCGTCGAGAGCGGAGGGGGACTGGTGCAGCCCGGAGGAAGCCTGA GGCTGTCTGCGCTGCCTCCGGCTACACCTTACCTCCTACTGGATGAACCTGGGTCAGAC AGGCACCTGGAAAGGGACTGGTCTGGGTGTGCGCGATTGACCCTACGACTCCGAAACC CATTACAATCAGAAATTCAGGACCGCTTACCATCTCCGTGGACAAAGCCAAGAGCAC CGCGTACCTCCAAATGAACTCCCTGCGCGCTGAGGATACAGCAGTGTACTATTGCGCCC GGGGAAACTGGGATGATTACTGGGGCCAGGGA ACTACTGTGACTGTGTATCCGGGGGT GGCGGTAGCGGAGGAGGGGGCTCCGGCGGGCGGCGGCTCAGGGGGCGGAGGAAGCGAC GTCGTGATGACCCAGTCACCGGCATTCTGTCCGTGACTCCCGGAGAAAAGGTCACGAT TACTTGCCGGGCGTCCAAGAGCATCTCCAAGGACCTCGCTGTTACCAACAGAAGCCGG ACCAGGCCCTAAGCTGTTGATCTACTCGGGGTCCACCTTCAATCGGGAGTGCCATCGC GGTTTAGCGGTTCCGGTTCTGGGACCGACTTCACTTTACCATCTCCTCATCTGGAAGCCG AGGATGCCGCCACTTACTACTGTACGAGCACAACAAGTATCCGTACACCTTCGAGGC GGTACCAAAGTGAGATCAAGACCACTACCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCC TACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGA
15			Aggcatgtagaccgcagctgtgtgggcccgtgcataac cggggtcttgacttcgctgcgatactacattggcccctctggctggtacttgccgggtctctgctttcactgcgtacactcttactgtaagc gcggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaaccttcagaggcctgtgcagactactcaagaggagcggctgttcagcgggttccca gaggaggaggaaggcggctgcgaactgcgctgaaattcagccgacgcagatgtccagctactcaagcaggggcagaaccagctctaca acgaactcaatctgtcggagagaggagtagcagctgtggacaagcggagaggacggaccagaaatggcggggaagccgcgcagaa agaatcccaagaggcgtgtacaaagagctccaaaagataagatggcagaagcctatagcgattgataagagggaacgcagaaaga ggcaaggccacgacgactgtaccaggactcagaccgccaccaaggacacatgacgctcttcacatgcaggccctccgcctcgg
20	hzCAR123-27 AA	1274	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYWMNWVRQ APGKGLVWVSRIDPYDSETHYNQKFKDRFTISVDKAKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARG NWDDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDVMTQSPAFSLVTPGEKVTITCR ASKSISKDLAWYQQKPDQAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSDTFTTISSELEAEDAA TYYCQQHKNKYPYTFGGGKVEIKTTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSIVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHGDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR
25	hzCAR123-27 scFv	1275	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYWMNWVRQ APGKGLVWVSRIDPYDSETHYNQKFKDRFTISVDKAKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARG NWDDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDVMTQSPAFSLVTPGEKVTITCR ASKSISKDLAWYQQKPDQAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSDTFTTISSELEAEDAA TYYCQQHKNKYPYTFGGGKVEIK
30	hzCAR123-27 VH	1276	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYWMNWVRQAPGKGLVWVSRIDPYDSETHY NQKFKDRFTISVDKAKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARGNWDDYWGQGTTVTVSS
	hzCAR123-27 VL	1277	DVVMTQSPAFSLVTPGEKVTITCRASKSISKDLAWYQQKPDQAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFS GSGSDTFTTISSELEAEDAAVYYCQQHKNKYPYTFGGGKVEIK
35	hzCAR123-28 NT	1278	ATGGCCCTCCCTGTCCACCGCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGG CCCGAAGTGCAGCTCGTCGAGAGCGGAGGGGGACTGGTGCAGCCCGGAGGAAGCCTGA GGCTGTCTGCGCTGCCTCCGGCTACACCTTACCTCCTACTGGATGAACCTGGGTCAGAC AGGCACCTGGAAAGGGACTGGTCTGGGTGTGCGCGATTGACCCTACGACTCCGAAACC CATTACAATCAGAAATTCAGGACCGCTTACCATCTCCGTGGACAAAGCCAAGAGCAC CGCGTACCTCCAAATGAACTCCCTGCGCGCTGAGGATACAGCAGTGTACTATTGCGCCC GGGGAAACTGGGATGATTACTGGGGCCAGGGA ACTACTGTGACTGTGTATCCGGGGGT GGCGGTAGCGGAGGAGGGGGCTCCGGCGGGCGGCGGCTCAGGGGGCGGAGGAAGCGAC GTGGTCATGACTCAGTCCCCGGACTCACTCGCGGTGTGCGTTGGAGAGAGAGCGACCAT CAACTGTCCGGCCTCAAAGAGCATCAGCAAGGACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCG GGACAGCCGCCAAAGCTGCTGATCTACTCCGGGTCCACCTTGCAATCTGGTGTCCCTGAC CGGTTCTCCGGTCCGGGTCCGGTACCGACTTACGCTCACTATTCTGTCGTCGAAGCC GAAGATGTGGCCGTGTACTATTGCCAACAGCACAACAAGTACCCCTACACTTTTGCGCG AGGCACCAAGGTGGAATCAAGACCACTACCCAGCACCGAGGACACCCACCCCGGCT CCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGA
40			Aggcatgtagaccgcagctgtgtgggcccgtgcata accggggtcttgacttcgctgcgatactacattggcccctctggctggtacttgccgggtctctgctttcactgcgtacactcttactgta agcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaaccttcagaggcctgtgcagactactcaagaggagcggctgttcacgccgttc ccagaggaggaggaaggcggctgcgaactgcgctgaaattcagccgacgcagatgtccagcctacaagcaggggcagaaccagctct acaacgaactcaatctgtcggagagaggagtagcagctgtggacaagcggagaggacggaccagaaatggcggggaagccgcgca gaagaatcccaagaggcgtgtacaaagagctccaaaagataagatggcagaagcctatagcgattggtatgaagggggaacgcaga agaggcaaggccacgacgactgtaccaggactcagaccgccaccaaggacacatgacgctcttcacatgcaggccctccgcctcgg
45	hzCAR123-28 AA	1279	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYWMNWVRQ APGKGLVWVSRIDPYDSETHYNQKFKDRFTISVDKAKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARG NWDDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDVMTQSPDSLAVSLGERATINCR ASKSISKDLAWYQQKPGQPPKLLIYSGSTLQSGVPDRFSGSGSDTFTLTISLQAEDVA VYYCQQHKNKYPYTFGGGKVEIKTTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSIVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHGDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR

5	hzCAR123-28 scFv	1280	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYWMNWVRQ APGKGLVWVSRIDPYDSETHYNQKFKDRFTISVDKAKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARG NWDYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSDVMTQSPDSLAVSLGERATINCR ASKSISKDLAWYQQKPGQPPKLLIYSGSTLQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVA VYYCQHNKYPYTFGGGTKEIK
	hzCAR123-28 VH	1281	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYWMNWVRQAPGKGLVWVSRIDPYDSETHY NQKFKDRFTISVDKAKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARGNWDYWGQGTITVTVSS
	hzCAR123-28 VL	1282	DVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASKSISKDLAWYQQKPGQPPKLLIYSGSTLQSGVPDRF SGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQHNKYPYTFGGGTKEIK
10	hzCAR123-29 NT	1283	ATGGCCCTCCCTGTACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGG CCCGACGTGCAGCTCACCCAGTCGCCCTCATTTCTGTGCGCCCTCAGTGGGAGACAGAGT GACCACTACTTGTGCGGCCTCCAAGAGCATCTCCAAGGACCTGGCCTGGTATCAGCAGA AGCCAGGAAAGGCGCCTAAGTTGCTCATCTACTCGGGTGCACCTGCAATCTGGCGTG CCGTCCCGGTTCTCCGTTTCGGGAAGCGGTACCGAATACACCTTACTATCTCTCCCTG CAACCGGAGACTTCGCCACTACTGCCAACAGCACAACAAGTACCGTACACTT CGGGGGTGGCAGCAAGGTGCAATCAAGGGGGTGGCGGTACGGAGGAGGGGCTCC GGCGGGCGGCGCTCAGGGGGCGGAGGAAGCGAAGTGCAGCTCGTCGAGAGCGGAGGG GGACTGGTGCAGCCCGGAGGAAGCCTGAGGCTGTCTGCGCTGCCCTCCGGCTACACCTT CACCTCCTACTGGATGAACCTGGGTGACAGACGGCACCTGGAAAGGACTGGTCTGGGTG CGCGCATTGACCCCTACGACTCCGAAACCAATTACAATCAGAAATCAAGGACCGCTTC ACCATCTCCGTGGACAAAGCCAAGAGCACCCTGCTACCTCAAATGAATCCCTGCGCGC TGAGGATACAGCAGTGTACTATTGCGCCCGGGGAAACTGGGTGATTACTGGGGCCAGG GAACTACTGTGACTGTGTCATCCACCACTACCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGCT CCTACCATCGCCTCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAAGgcatgtagaccgcagctggtgggcccgtgcat accgggggtgctgactgcctgcgatactacatttggggccctctggtgctgactgctggggtcctgctgcttactgctgacacitcttactgta agcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaaccttcatgaggcctgtgcagactactcaagaggagacgctgttcatcgccgttc ccagaggaggaggaaggcgtgcgaactgcgctgaaattcagccgcagcgcatgctccagcctacaagcaggggcagaaccagctct acaacgaactcaatctgctgcgagagaggagtagcagctgctggacaagcggagagacgggaccagaaatggcggggaagccgcgca gaaagaatcccaagaggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagcctatagcgattggtatgaagggggaacgcgaga agaggcaaggccacgacgactgtaccagggactcagcaccgccaccaagacacatgacgctctcatgagccctgccgctcgg
20	hzCAR123-29 AA	1284	MALPVTALLLPLALLLHAARPDVQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASKSISKDLAWYQQK PGKAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQHNKYPYTFG GGTKVEIKGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSY WMNWVRQAPGKGLVWVSRIDPYDSETHYNQKFKDRFTISVDKAKSTAYLQMNSLRAEDTA VYYCARGNWDYWGQGTITVTVSSTTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSIVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFPPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNLQYLNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR
25	hzCAR123-29 scFv	1285	MALPVTALLLPLALLLHAARPDVQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASKSISKDLAWYQQK PGKAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQHNKYPYTFG GGTKVEIKGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSY WMNWVRQAPGKGLVWVSRIDPYDSETHYNQKFKDRFTISVDKAKSTAYLQMNSLRAEDTA VYYCARGNWDYWGQGTITVTVSS
30	hzCAR123-29 VH	1286	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYWMNWVRQAPGKGLVWVSRIDPYDSETHY NQKFKDRFTISVDKAKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARGNWDYWGQGTITVTVSS
	hzCAR123-29 VL	1287	DVQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASKSISKDLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFS GSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQHNKYPYTFGGGTKEIK
	hzCAR123-30 NT	1288	ATGGCCCTCCCTGTACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGG CCCGAAGTGGTGTGACCCAGTCGCCCGCAACCTCTCTGTGCGCCGGGAGAACGCGC CACTCTTTCTGTGCGGCGCTCCAAGAGCATCTCAAAGGACCTCGCCTGGTACCAGCAGA AGCCTGGTCAAGCCCCGCGGTGCTGATCTACTCGGCTCCAGCTGCAATCAGGAATC CCAGCCAGATTTTCCGTTTCGGGTGCGGGTACTGACTTACCTTGACCATTAGCTCGCTG GAACCTGAGGACTTCGCCGTGTATTACTGCCAGCAGCACACAAGTACCCGTACACCTT CGGAGGCGGTACTAAGTTCGAGATCAAGGGGGTGGCGGTAGCGGAGGAGGGGCTCC GGCGGGCGGCGCTCAGGGGGCGGAGGAAGCGAAGTGCAGCTCGTCGAGAGCGGAGGG GGACTGGTGCAGCCCGGAGGAAGCCTGAGGCTGTCTGCGCTGCCCTCCGGCTACACCTT CACCTCCTACTGGATGAACCTGGGTGACAGACGGCACCTGGAAAGGAGTGGTCTGGGTGT CGCGCATTGACCCCTACGACTCCGAAACCAATTACAATCAGAAATCAAGGACCGCTTC ACCATCTCCGTGGACAAAGCCAAGAGCACCCTGCTACCTCAAATGAATCCCTGCGCGC TGAGGATACAGCAGTGTACTATTGCGCCCGGGGAAACTGGGATGATTACTGGGGCCAGG GAACTACTGTGACTGTGTCATCCACCACTACCCAGCACCTGAGGACACCCACCCCGCT CCTACCATCGCCTCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAAGgcatgtagaccgcagctggtgggcccgtgcat accgggggtgctgactgcctgcgatactacatttggggccctctggtgctgactgctggggtcctgctgcttactgctgacacitcttactgta agcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaaccttcatgaggcctgtgcagactactcaagaggagacgctgttcatcgccgttc ccagaggaggaggaaggcgtgcgaactgcgctgaaattcagccgcagcgcatgctccagcctacaagcaggggcagaaccagctct acaacgaactcaatctgctgcgagagaggagtagcagctgctggacaagcggagagacgggaccagaaatggcggggaagccgcgca gaaagaatcccaagaggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagcctatagcgattggtatgaagggggaacgcgaga agaggcaaggccacgacgactgtaccagggactcagcaccgccaccaagacacatgacgctctcatgagccctgccgctcgg
45	hzCAR123-30 AA	1289	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVVLQSPATLSLSPGERATLSRASKSISKDLAWYQQK PGQAPRLLIYSGSTLQSGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQHNKYPYTFG GGTKVEIKGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSY WMNWVRQAPGKGLVWVSRIDPYDSETHYNQKFKDRFTISVDKAKSTAYLQMNSLRAEDTA VYYCARGNWDYWGQGTITVTVSSTTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSIVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFPPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNLQYLNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR

hzCAR123-30 scFv	1290	MALPVTALLPLALLLHAARPEVVLTSQSPATLSLSPGERATLSRASKSISKDLAWYQQK PGQAPRLLIYSGSTLQSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQHKNKYPYTFG GGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSY WMNWVRQAPGKGLVWVSRIDPYDSETHYNQKFKDRFTISVDKAKSTAYLQMNSLRAEDTA VYYCARGNWDDYWGQGTITVTVSS
hzCAR123-30 VH	1291	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYWMNWVRQAPGKGLVWVSRIDPYDSETHY NQKFKDRFTISVDKAKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARGNWDDYWGQGTITVTVSS
hzCAR123-30 VL	1292	EVVLTSQSPATLSLSPGERATLSRASKSISKDLAWYQQKPGQAPRLLIYSGSTLQSGIPARFSG SGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQHKNKYPYTFGGGKVEIK
hzCAR123-31 NT	1293	ATGGCCCTCCCTGTACCGCCCTGTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGG CCCACGTCGTGATGACCCAGTCACCGGCATTCTGTCCGTGACTCCCGGAGAAAAGGT CACGATTACTTGCCGGCGTCCAAGAGCATCTCCAAGGACTCGCTCGCTGGTACCAACAGA AGCCGGACCAAGGCCCTAAGCTGTTGATCTACTCGGGGTCCACCTTCAATCGGGAGTG CCATCGCGGTTTAGCGGTTCTGGGACCGACTTCACTTACCATCTCCTCACTG GAAGCCGAGGATGCCGCCACTTACTACTGTACGACGACACAACAAGTATCCGTACACCTT CGGAGGCGGTACCAAAGTGGAGATCAAGGGGGGTGGCGGTAGCGGAGGAGGGGGCTCC GGCGGGCGGCGGCTCAGGGGGCGGAGGAAGCGAAGTGCAGCTCGTCGAGAGCGGAGGG GGACTGGTGCAGCCCGAGGAAGCCTGAGGCTGTCTGCGCTGCCTCCGGCTACACCTT CACCTCCTACTGGATGAACCTGGGTCAAGACAGGCACCTGGAAAGGACTGGTCTGGGTGT CGCGCATTGACCCCTACGACTCCGAAACCCATTACAATCAGAAATTCAAGGACCGCTTC ACCATCTCCGTGGACAAAGCCAAGAGCACCAGCTACCTCCTCAATGAACCTCCCTGCGCGC TGAGGATACAGCAGTGTACTATTGCGCCCGGGGAAACTGGGATGATTACTGGGGCCAGG GAACTACTGTGACTGTGTATCCACCACTACCCAGCACCAGGCCACCCACCCCGGCT CCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAaggcatgtagaccgcagctgtgtgggcccgtgcat accgggggttgtgacttcgctgcgatatctacatttggggccctctggtggtacttgcgggtcctgctgtttcactcgtgatcactcttactgta agcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaaccttcatgaggcctgtgcagactactcaagaggagacgctgttcatgccggttc ccagaggaggaggaaggcgctgcgaactgcgctgaaattcagccgcagcgagatgtccagcctacaagcagggggcagaaccagctct acaacgaactcaatcttgttcgagagagaggtacgactgctggacaagcggagagacgggaccagaagaatggcggggaagccgcgca gaaagaatcccaagaggcgctgtacaacgagctccaaaagataagatggcagaagcctatagcgagattgtatgaagggggaacgcgaga agaggcaaaaggccacgagcgtgtaccagggactcagcaccgccaccaagacacctatgacgctcttcacatgcagggcctgccgctcgg
hzCAR123-31 AA	1294	MALPVTALLPLALLLHAARPDVMTQSPAFLSVTPGEKVTITCRASKSISKDLAWYQQK PDQAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSELEADAATYYCQQHKNKYPYTFG GGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSY WMNWVRQAPGKGLVWVSRIDPYDSETHYNQKFKDRFTISVDKAKSTAYLQMNSLRAEDTA VYYCARGNWDDYWGQGTITVTVSSSTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR
hzCAR123-31 scFv	1295	MALPVTALLPLALLLHAARPDVMTQSPAFLSVTPGEKVTITCRASKSISKDLAWYQQK PDQAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSELEADAATYYCQQHKNKYPYTFG GGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSY WMNWVRQAPGKGLVWVSRIDPYDSETHYNQKFKDRFTISVDKAKSTAYLQMNSLRAEDTA VYYCARGNWDDYWGQGTITVTVSS
hzCAR123-31 VH	1296	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYWMNWVRQAPGKGLVWVSRIDPYDSETHY NQKFKDRFTISVDKAKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARGNWDDYWGQGTITVTVSS
hzCAR123-31 VL	1297	DVVMTQSPAFLSVTPGEKVTITCRASKSISKDLAWYQQKPDQAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFS SGSGTDFTLTISSELEADAATYYCQQHKNKYPYTFGGGKVEIK
hzCAR123-32 NT	1298	ATGGCCCTCCCTGTACCGCCCTGTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGG CCCACGTCGGTCATGACTCAGTCCCCGACTCACTCGCGGTGTGCTGTTGGAGAGAGAGC GACCATCAACTGTCCGGCCTCAAAGAGCATCAGCAAGGACCTGGCCTGGTACCAGCAGA AGCCGGGACAGCCGCCAAAGCTGCTGATCTACTCCGGGTCCACTTGAATCTGGTGTCT CCTGACCGGTTCTCCGGTTCGGGTACCGACTTACGCTCACTATTTCTGCTGCTG CAAGCCGAAGATGTGGCCGTGTACTATTGCCAACAGCACAACAAGTACCCCTACACTTT TGGCGGAGGCACCAAGGTGGAAATCAAGGGGGGTGGCGGTAGCGGAGGAGGGGGCTCC GGCGGGCGGCGGCTCAGGGGGCGGAGGAAGCGAAGTGCAGCTCGTCGAGAGCGGAGGG GGACTGGTGCAGCCCGGAGGAAGCCTGAGGCTGTCTGCGCTGCCTCCGGCTACACCTT CACCTCCTACTGGATGAACCTGGGTCAAGACAGGCACCTGGAAAGGACTGGTCTGGGTGT CGCGCATTGACCCCTACGACTCCGAAACCCATTACAATCAGAAATTCAAGGACCGCTTC ACCATCTCCGTGGACAAAGCCAAGAGCACCAGCTACCTCCTCAATGAACCTCCCTGCGCGC TGAGGATACAGCAGTGTACTATTGCGCCCGGGGAAACTGGGATGATTACTGGGGCCAGG GAACTACTGTGACTGTGTATCCACCACTACCCAGCACCAGGCCACCCACCCCGGCT CCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAaggcatgtagaccgcagctgtgtgggcccgtgcat accgggggttgtgacttcgctgcgatatctacatttggggccctctggtggtacttgcgggtcctgctgtttcactcgtgatcactcttactgta agcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaaccttcatgaggcctgtgcagactactcaagaggagacgctgttcatgccggttc ccagaggaggaggaaggcgctgcgaactgcgctgaaattcagccgcagcgagatgtccagcctacaagcaggggcagaaccagctct acaacgaactcaatcttgttcgagagagaggtacgactgctggacaagcggagagacgggaccagaagaatggcggggaagccgcgca gaaagaatcccaagaggcgctgtacaacgagctccaaaagataagatggcagaagcctatagcgagattgtatgaagggggaacgcgaga agaggcaaaaggccacgagcgtgtaccagggactcagcaccgccaccaagacacctatgacgctcttcacatgcagggcctgccgctcgg
hzCAR123-32 AA	1299	MALPVTALLPLALLLHAARPDVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASKSISKDLAWYQQK PGQPPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEADVYYCQQHKNKYPYTFG GGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSY WMNWVRQAPGKGLVWVSRIDPYDSETHYNQKFKDRFTISVDKAKSTAYLQMNSLRAEDTA VYYCARGNWDDYWGQGTITVTVSSSTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR

hzCAR123-32 scFv	1300	MALPVTALLPLALLHAARPDVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASKSISKDLAWYQQKPGQPPKLLIYSGSTLQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQHKNKYPYTFGGTKVEIKGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYFTSYWMNWVRQAPGKGLVWVSRIDPYDSETHYNQKFKDRFTISVDKAKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARGNWDDYWGQGTITVTVSS
hzCAR123-32 VH	1301	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYFTSYWMNWVRQAPGKGLVWVSRIDPYDSETHYNQKFKDRFTISVDKAKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARGNWDDYWGQGTITVTVSS
hzCAR123-32 VL	1302	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASKSISKDLAWYQQKPGQPPKLLIYSGSTLQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQHKNKYPYTFGGTKVEIK

Последовательности гуманизированных CDR последовательностей доменов hzCD123 CAR 1-32 показаны в **таблице 26** для вариабельных областей тяжелой цепи и в **таблице 27** для вариабельных доменов легкой цепи. "ID" означает соответствующий SEQ ID NO для каждого CDR.

Таблица 26. CDR вариабельного домена тяжелой цепи

	HCDR1	SEQ ID NO:	HCDR2	SEQ ID NO:	HCDR3	SEQ ID NO:
hzCAR123	GYTFTSYWMN	1102	RIDPYDSETHYNQKFKD	1103	GNWDDY	1104

Таблица 27. CDR вариабельного домена легкой цепи

	LCDR1	SEQ ID NO:	LCDR2	SEQ ID NO:	LCDR3	SEQ ID NO:
hzCAR123	RASKSISKDLA	1105	SGSTLQS	1106	QQHNKYPYT	1107

В некоторых вариантах осуществления CAR123 имеет HCDR3, имеющую последовательность YCARGNWDDY (SEQ ID NO: __).

Фрагменты scFv CAR затем клонировали в лентивирусные векторы для создания конструкции CAR полной длины в одной рамке кодирования, используя для экспрессии EF1-альфа-промотор.

Биспецифические CAR19/CAR22 конструкции и их функции

В этом разделе описано получение и функция биспецифических CAR19/CAR22 конструкций. Были сконструированы две биспецифические молекулы из tandemных слитых scFv-фрагментов: антиCD22 (HL) 4G4S-антиCD19 (LH) и антиCD19-4G4S-антиCD22. Обозначение (HL) указывает, что в указанном scFv-фрагменте вариабельная область тяжелой цепи находится выше области легкой цепи, а обозначение (LH) указывает, что в указанном scFv-фрагменте вариабельная область легкой цепи находится выше области тяжелой цепи. Основная анти-CD22 молекула представляет собой hCD22-2 и имеет ориентацию HL. Молекула на основе анти-CD19 представляет собой гуманизированную последовательность анти-CD19, представленную в настоящем описании в **таблице 2** как конструкция ID 104876 с ориентацией LH. Конструкции схематически показаны на фиг.13.

Нуклеотидные и аминокислотные последовательности как биспецифических конструкций, так и их scFv-фрагментов приведены ниже в **таблице 28**.

Таблица 28. Биспецифические CAR19/CAR22 конструкции

Название	SEQ ID NO	Последовательность
аминокислотная последовательность антиCD22-4G4S-антиCD19 scFv	1303	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYR SKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARDLGWIAVAGTFDYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSKRPSGVSNNRFSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYTSSSLNHVFGTGKVTVLTGGGGSGGGSGGGSGGGGSEIVMTQSPA TLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKEIKGGGGSGGGSGGGSGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGETTY YQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSTAAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTITVTVSS
аминокислотная последовательность антиCD22-CD19	1304	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYR SKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARDLGWIAVAGTF

5	CAR		DYWGQGTILVTVSSGGGSGGGGSGGGGSSQSALTQPAVSVSGSPGQSITISCTGTSSDV GGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDE ADYYCSSYTSSSLNHVFGTGTKVTVLTTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPA TLSPGERATLSQASQDISKYLWNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGS GTDYTLTISSLPEDFAVYFCQQGNLTPYTFGQGTGKLEIKGGGSGGGGSGGGG VQLQESGPGVLVLPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVWGSSETTY YQSSLSKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSTVAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQ GTLVTVSSITTPAPRPPTAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA PLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEEDGCSCRFPEEEEG GCELRVKFSRSADAPAYKQGQNLNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR
10	последовательность нуклеино- вой кислоты антиCD22-4G4S- антиCD19 scFv	1305	gaagtcgacgtccaacagtcagaccagcagtcgtcaaacctcccaaacctcagccttactgtgccattccggggattccgtgt cgagcaattccgcccttggaactggatcagcagtcgccgtcgcgggctcgaatgctggagcagcacttactaccgtgccaa gtgtgtacaacgactacgccctgacgtgaagtcgcggatcaccattaaccccgacacctccaagaacaggttcagcctccaactga actccgtgacccctgagataccgcggctactattgtcccgggacctgggttgattgacctggccgggaccttcgattactggg gccagggaaactctgtcaccgtgtcctcgggaggggtggctcaggggggtgtgtgacgggtgtggcggtcccgctccagtcgcctct gactcagcccgctcgtgtccggttccccgggacagtcgatcacaatcagctgcactggcacctcctccgacgtcggcggtgata actacgtgtcgtgtgtaccaacagcaccctggaaaaagcccggaagctgatgatctacgacgtgtccaagaggccaagcggaagtc aaatcgcttttcgggtcgaagtcgggaacaccgccagcctgactatctcgggacgtcagggcgagagcggagcggagcggactac tgctcgtttacacctcctcatcttggaaccagtcgttcggaaccggaaccaaggtcaccgtgtgactgaggggggaggtccgggt ggcgggcggtctgtgaggaggaggtccggcgaggaggatcgaaatcgtgatgaccagtcaccccgcaacctgtccctgag cccggcggaagagctaccctgtcgtcggcggtcgcaggaacatctccaagtacgtgaactggtaccagcagaagcccgccga ggcacggagactgtgatcaccacactagcccgctgacttccggtatcccgacgggttcagcgagcgagcggagcgggaaccgat tacacgtcactatttctcactgcaacccgaggatctcgtgtgtacttctccaacaaggaaacacctcgtccttatacttcgggacag ggtacaagctggagattaaggaggagggggtccggcgggcgggcgagcgggggcgggcggaagccaggtccagctgcag gaatccgggtccgggactcgtgaagccctccgaaactctctccctacgtgcaccgtgacgggtgtgtccctcggcgagcggaggtg tcctggattcggcaacctccggggaaggactggagtgatcggagtgatctggggtccgaaactactactaccagtcattg aagtcagagtgaccatttcgaaggacaacagcaagaaccaggtgtcccttaaacgttccagcgtgaccggcggggatactgccgt ctactactgcgccaagcactattactacggcggaagctatgcgatgactactggggacagggcaccttggctactgtgtcctcc
15			
20	последовательность нуклеино- вой кислоты антиCD22-CD19 CAR	1306	gaagtcgacgtccaacagtcagaccagcagtcgtcaaacctcccaaacctcagccttactgtgccattccggggattccgtgt cgagcaattccgcccttggaactggatcagcagtcgccgtcgcgggctcgaatgctggagcagcacttactaccgtgccaa gtgtgtacaacgactacgccctgacgtgaagtcgcggatcaccattaaccccgacacctccaagaacaggttcagcctccaactga actccgtgacccctgagataccgcggctactattgtcccgggacctgggttgattgacctggccgggaccttcgattactggg gccagggaaactctgtcaccgtgtcctcgggaggggtggctcaggggggtgtgtgacgggtgtgtggcggtcccgctccagtcgcct gactcagcccgctcgtgtccggttccccgggacagtcgatcacaatcagctgcactggcacctcctccgacgtcggcggtgata actacgtgtcgtgtgtaccaacagcaccctggaaaaagcccggaagctgatgatctacgacgtgtccaagaggccaagcggaagtc aaatcgcttttcgggtcgaagtcgggaacaccgccagcctgactatctcgggacgtcagggcgagagcggagcggcactactac tgctcgtttacacctcctcatcttggaaccagtcgttcggaaccggaaccaaggtcaccgtgtgactgaggggaggaggtccgggt ggcgggcggtctgtgaggaggaggttcggcgaggaggatcgaaatcgtgatgaccagtcaccccgcaacctgtccctgag cccggcggaagagctaccctgtcgtcggcggtcgcaggaacatctccaagtacgtgaactggtaccagcagaagcccgccga ggcacggagactgtgatcaccacactagcccgctgacttccggtatcccgacgggttcagcgagcgagcggagcgggaaccgat tacacgtcactatttctcactgcaacccgaggatctcgtgtgtacttctccaacaaggaaacacctcgtccttatacttcgggacag ggtacaagctggagattaaggaggagggggtccggcgggcgggcgagcgggggcgggcggaagccaggtccagctgcag gaatccgggtccgggactcgtgaagccctccgaaactctctccctacgtgcaccgtgacgggtgtgtccctcggcgagcggaggtg tcctggattcggcaacctccggggaaggactggagtgatcggagtgatctggggtccgaaactactactaccagtcattg aagtcagagtgaccatttcgaaggacaacagcaagaaccaggtgtcccttaaacgttccagcgtgaccggcggggatactgccgt ctactactgcgccaagcactattactacggcggaagctatgcgatgactactggggacagggcaccttggctactgtgtcctccac cactaccagcaccgagggcaccaccccggtcctaccatcgctcccgacgtcgtccctgctcggcgagcagtcgatgaccc gcagctggtggggcggtgcataccgggggtctgacttcgctgcgatatctacatttggggccctctggtgacttgcgggggtcc tgctccttctactcgtgatcacttcttactgaagcgcggtcgggaagaagctcgtgtacatctttaaagcaaccttcatgagccgtgtgc agactactcaagaggaggagcggtctcatcggttccagaggaggaggaagcggtcggactcggcggtgaattacgac gcagcgagatgtcctcagcctacaagcaggggcgagaaccagctctacaacgaactcaatctgtgctggagagaggagtagcagc tgctgacaagcgaggagcggaccagaaatggcggggaagccgcgagaagaatcccaagaggcggtctgacaacg agctccaaaggataagatgcaagcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaagggccacgagcagga ctgtaccaggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttccatgacggcctcggcgctcgg
25			
30			
35	аминокислотная последова- тельность антиCD19-4G4S- антиCD22 scFv	1307	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSQASQDISKYLWNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGI PARFSGSGSGTDYTLTISSLPEDFAVYFCQQGNLTPYTFGQGTGKLEIKGGGSGGG GSGGGGSGVQLQESGPGVLVLPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGV IWGSETTYQSSLSKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSTVAADTAVYYCAKHYYYGGSYA MDYWGQGTILVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQSGPGVLVLPSETLSLT CAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYRYSKYNDYAVSVKSRITINPDT SKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARDLGWIAVAGTFDYWGQGTILVTVSSGGGSGGG GGSGGGGSSQSALTQPAVSVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKL MIYDVKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSLNHVFGTG TKVTVLTT
40			
45	аминокислотная последова- тельность антиCD19-4G4S- антиCD22 CAR	1308	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSQASQDISKYLWNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGI PARFSGSGSGTDYTLTISSLPEDFAVYFCQQGNLTPYTFGQGTGKLEIKGGGSGGG GSGGGGSGVQLQESGPGVLVLPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGV IWGSETTYQSSLSKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSTVAADTAVYYCAKHYYYGGSYA MDYWGQGTILVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQSGPGVLVLPSETLSLT CAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYRYSKYNDYAVSVKSRITINPDT SKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARDLGWIAVAGTFDYWGQGTILVTVSSGGGSGGG GGSGGGGSSQSALTQPAVSVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKL MIYDVKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSLNHVFGTG TKVTVLTTTTPAPRPPTAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA LAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEEDGCSCRFPEEEEG CELRVKFSRSADAPAYKQGQNLNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRK NPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

5	последовательность нуклеиновой кислоты антиCD19-4G4S-антиCD22 scFv	1309	gaaatcgtgatgaccagtcctcccgcaacctgtccctgagccggcggaagagctaccctgtcgtgccggcgctgcaggac atctccaagtactgaactggtaccagcagaagcccgccaggcaccgagactgctgactaccacactagccgctgcatccgg tatcccccacgggttcagcggcagcgggagcggaaccgattacacgctcactatttctcactgcaacccgaggatttcgctgtgta cttctgccacaaggaacacctgctttatattcttgcagacgggtacaaagctggagattaaaggaggagggggctccggcgcc ggggggcagcgggggcgccggaagccaggtccagctgcaggaaatccgggtccgggagctgtgaagccctccgaaactctctcct tacgtgcaccgtgtcagggtgtccctgcccgaactacggagtgctctgaltcgcaacctccggggaaggagactggagtgatc ggagtgtatctgggctccgaaactactactaccagtcattgaagtcaagagtgaccatttcgaaggacaacagcaagaacca ggtgtgcccttaactgtccagcgtgaccgcgccgagatactccgtctactactgcgccaagcactattactacggcggaagctatgc gatggactactggggacagggcacctgtgctcctccggaggggaggctccgggtggcgccgctctggaggaggag ggctccggcgaggaggatcggaagtgcagctccaacagtcaggaccaggactcgaacacctcccaaacctcagccttacttg tgccatttcggggatttcgtgtcagcaattcccccgcctggaactggatcaggcagtcctccgtgcgcgggctcgaatggctgg gacgcacttactaccggtccaagtgtgtacaacgactacgcccgtcagcgtgaagtcgaggatcaccattaaccccgacacctccaag aaccagttcagcctccaactgaactccgtgaccttgaggataccggtgtactattgtgccggggactgggttgattgccgtg gcccgggaccttcgactactggggcagggaactctcgtcaccgtgtcctcggagggggtggctcagggggtgggtgatcgggtg gtggcggtcccgactccgtctgactcagcccgcgtcgtgtcgggttccccgggacagctgatcacaatcagctgactgcgacc tctccgacgtcggcggttacaactacgtgtcgtgtgtaccaacagcaccctggaaagcccccgaagctgtagtactacagctgtc caagaggccaagcgaggtgtcaaatcgttttccggctcgaagtcgggaaacaccgccagcctgactatctcgggactgcaggcc gaggacgagccgactactactgtctgttacctctctatctgaaccacgtgttcggaaccggaaccaaggtcaccgtgtcgtg act
10			
15			gaaatcgtgatgaccagtcctcccgcaacctgtccctgagccggcggaagagctaccctgtcgtgccggcgctgcaggac atctccaagtactgaactggtaccagcagaagcccgccaggcaccgagactgctgactaccacactagccgctgcatccgg tatcccccacgggttcagcggcagcgggagcggaaccgattacacgctcactatttctcactgcaacccgaggatttcgctgtgta cttctgccacaaggaacacctgctttatattcttgcagacgggtacaaagctggagattaaaggaggagggggctccggcgcc ggggggcagcgggggcgccggaagccaggtccagctgcaggaaatccgggtccgggagctgtgaagccctccgaaactctctcct tacgtgcaccgtgtcagggtgtccctgcccgaactacggagtgctctgaltcgcaacctccggggaaggagactggagtgatc ggagtgtatctgggctccgaaactactactaccagtcattgaagtcaagagtgaccatttcgaaggacaacagcaagaacca gggtgtcccttaactgtccagcgtgaccgcgccgagatactccgtctactactgcgccaagcactattactacggcggaagctatgc gatggactactggggacagggcacctgtgctcctccggaggggaggctccgggtggcgccgctctggaggaggag gggtccggcgaggaggatcggaagtgcagctccaacagtcaggaccaggactcgaacacctcccaaacctcagccttacttg tgccatttcggggatttcgtgtcgaagcaattcccccgcctggaactggatcagcagtcctccgtgcgcgggctcgaatggctg gacgcacttactaccggtccaagtgtgtacaacgactacgcccgtcagcgtgaagtcgaggatcaccattaaccccgacacctccaag aaccagttcagcctccaactgaactccgtgaccttgaggataccggtgtactattgtgccggggactgggttgattgccgtg gcccgggaccttcgactactggggcagggaactctcgtcaccgtgtcctcggagggggtggctcagggggtgggtgatcgggtg gtggcggtcccgactccgtctgactcagcccgcgtcgtgtcgggttccccgggacagctgatcacaatcagctgactgcgacc tctccgacgtcggcggttacaactacgtgtcgtgtgtaccaacagcaccctggaaagcccccgaagctgatgatctacgactgtc caagaggccaagcgaggtgtcaaatcgttttccggctcgaagtcgggaaacaccgccagcctgactatctcgggactgcaggcc gaggacgagccgactactactgtcgtcttacctctctatctgaaccacgtgttcggaaccggaaccaaggtcaccgtgtcgtg actaccactacccagcaccgaggccacccacccggctcctaccatcgctcccgactctgtctcgtcgtccggaggcatgtag acccgcagctgtgtggggcgtgtcataccgggggtcttgacttcgctgcgatactacatttggccctctggtctgtacttcggg gtcctgtcgtttcactcgtgatcacttttactgtaagcgcggtcggagaagctcgtgtacatttttaagcaaccttcatgagccctg tgcagactactcaagaggaggagcgctgtttcatgcccgttccagaggaggaggagggcgctgcgaactgcgctgaaattca gcccgcagcgagatgctccagcctacaagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttgctggagagaggagtagc acgtgctgacaagcgagaggagcgggaccagaaatggcggggaagccgcgagaaagaatcccaagaggccgtgtaca acgagctccaaaaggataagatggcagaagcctatagcgagattgtatgaagagggaacgcagaagaggcaagggcaccagc ggactgtaccagggactcagcaccgcccaaggacacctatgacgtcttcatcagcaggccctgcgcctcgg
20	последовательность нуклеиновой кислоты антиCD19-4G4S-антиCD22 CAR	1310	
25			

В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен содержит HC CDR1, HC CDR2 и HC CDR3 любых аминокислотных последовательностей тяжелой цепи связывающего домена, перечисленных в **таблице 28**. В вариантах осуществления антигенсвязывающий домен дополнительно содержит LC CDR1, LC CDR2 и LC CDR3. В вариантах осуществления антигенсвязывающий домен содержит LC CDR1, LC CDR2 и LC CDR3 любых аминокислотных последовательностей легкой цепи связывающего домена, перечисленных в **таблице 28**.

В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен содержит одну, две или все из: LC CDR1, LC CDR2 и LC CDR3, любых аминокислотных последовательностей легкой цепи связывающего домена, перечисленных в **таблице 28**, и одну, две или все из: HC CDR1, HC CDR2 и HC CDR из: любых аминокислотных последовательностей тяжелой цепи связывающего домена, перечисленных в **таблице 28**.

В некоторых вариантах осуществления CDR определяются в соответствии с нумерацией Кабата, нумерации Chothia или их комбинации.

Описанные выше биспецифические CD19-CD22 конструкции и CD22-CD19 тестировали, используя NFAT анализ, как описано в приведенных ниже примерах. В качестве контролей использовали CAR только с анти-CD19 и CAR только с анти-CD22. Результаты этого анализа представлены на фиг. 14. Данные показывают, что как анти-CD19, так и анти-CD22 scFv являются активными в отношении своих мишеней.

ПРИМЕРЫ

Ниже изобретение описано более подробно со ссылкой на приведенные экспериментальные примеры. Эти примеры представлены исключительно с целью иллюстрации и не предназначены для ограничения, если не указано иное. Таким образом, изобретение никоим образом не следует толковать как ограниченное приведенными ниже примерами, а скорее следует рассматривать как охватывающее все варианты, которые становятся очевидными в свете приведенного описания.

Предполагается, что специалист в данной области техники может, используя предыдущее описание и представленные ниже иллюстративные примеры, без дополнительного описания, получать и использовать соединения по настоящему изобретению и применять на практике заявленные способы. В приведенных ниже примерах более конкретно описаны различные аспекты настоящего изобретения, которые не следует толковать как ограничивающие каким-либо образом оставшуюся часть раскрытия.

Пример 1. CD19 CAR T-клетки, предназначенные для применения для лечения множественной миеломы.

Даже при нынешних режимах химиотерапии, направленной терапии и аутологичной трансплантации стволовых клеток миелома считается неизлечимой болезнью. В настоящем примере описано лечение множественной миеломы (ММ) аутологичными, направленными на CD19 Т-клетками с химерным антигенным рецептором (лентивирус/CD19:4-1BB:CD3дзета, также известными как "CART19" или CTL019). В этом примере показано, что методы, основанные на терапии CAR, направленными на CD19, способствуют достижению глубокой устойчивой длительной ремиссии за счет нацеливания на стволовые клетки миеломы и/или опухолевые клетки, которые экспрессируют очень низкие (не определяемые большинством методов) уровни CD19.

При лечении пациентки с агрессивным вторичным плазмоклеточным лейкозом было обнаружено, что CART19, введенные через два дня после консервативного лечения методом трансплантации аутологичных стволовых клеток, приводят к быстрому клиренсу лейкоэмических клеток и очень хорошему частичному ответу у пациента, у которого болезнь прогрессировала через несколько сеансов химиотерапии. Эта пациентка нуждалась в переливании крови в течение нескольких месяцев до лечения; через два месяца после лечения у нее восстановился состав крови (с показателем тромбоцитов и количеством лейкоцитов в пределах нормы), и она перестала нуждаться в переливаниях, поскольку была выписана из больницы после лечения.

Поскольку клетки миеломы в естественном состоянии не экспрессируют CD19, обнаруженный быстрый и сильный ответ опухоли на лечение CART19 оказался неожиданным. Не ограничиваясь конкретной теорией, было высказано предположение, что CART19 можно использовать для лечения миеломы, потому что: (1) несмотря на то, что клетки миеломы традиционно считаются отрицательными в отношении экспрессии CD19 согласно результатам проточной цитометрии, однако имеются данные, указывающие на то, что клетки миеломы могут экспрессировать очень низкие уровни CD19, экспрессию которых можно обнаружить с помощью РНК, но не методом проточной цитометрии или иммуногистохимии; и (2) существует концепция нацеливания на клонотипичную В-клетку, которая считается раковой стволовой клеткой, вызывающей множественную миелому, и особенно устойчивой к химиотерапии.

Существует клональная связь между В-клетками и опухолевыми клетками миеломы, но традиционная терапия миеломы направлена на злокачественные плазматические клетки, а не на В-клетки. Таким образом, для лечения миеломы CART19 нацеливают на другую популяцию клеток в отличие от большинства методов терапии миеломы.

В нашем опыте с одной пациенткой в ее крови циркулировали плазматические клетки, и была возможность протестировать ее опухолевые клетки в отношении экспрессии CD19. Примерно 1-2% ее опухолевых клеток экспрессировали антиген CD19. Таким образом, было установлено, что CART19 может оказывать непосредственное влияние на очень небольшое количество содержащихся у нее опухолевых клеток; очень хороший частичный ответ, хотя предсказать его по нацеливанию только на очень маленькую популяцию CD19+ опухолевых клеток было бы невозможно.

В этом случае CART19 вводили после спасательной трансплантации аутологичных стволовых клеток после высокой дозы мелфалана. Хотя это является стандартной терапией миеломы, она не приводит к выздоровлению. Кроме того, эта пациентка ранее подвергался тандемным пересадкам аутологичных стволовых клеток, после которых у нее развился рецидив (<6 месяцев). Не ограничиваясь конкретной теорией, использование клеток CART19, как описано в настоящем примере, может иметь непрекрывающийся механизм действия в лечении миеломы в случае комбинированной терапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток.

Десять других пациентов с множественной миеломой также получили CART19 в клинических испытаниях фазы I, и к настоящему времени по меньшей мере три пациента прошли курс лечения.

Обоснование дозы и риски/преимущества

Для этого протокола было решено использовать равномерное дозирование через внутривенное введение. Основная задача этого протокола состояла в оценке безопасности и осуществимости введения CART-19 клеток пациентам с множественной миеломой. Ожидаемыми первичными токсическими эффектами являются (1) высвобождением цитокинов при взаимодействии CAR с их суррогатным антигеном CD19 на злокачественных или нормальных В-клетках; (2) истощение нормальных В-клеток, аналогично терапии ритуксимабом; (3) кожная чувствительность к стероидам и желудочно-кишечный синдром, сходный с болезнью трансплантата против хозяина, как наблюдалось ранее при ММ при связывании размноженных/костимулированных аутологичных Т-клеток с ASCT. Теоретически вопрос заключался в том, может ли происходить трансформация или неконтролируемая пролиферация CART-19 Т-клеток в ответ на высокие уровни CD19. В контексте данного приложения это было менее опасно по сравнению с другим исследованием CLL пациентов, поскольку ожидалось, что количество клонотипных В-клеток в ММ намного ниже количества злокачественных В-клеток у пациентов с рефрактерной CLL, получавших лечение в таком исследовании.

Обоснование дозы

У первых трех пациентов наблюдали клиническую активность в дозах от $1,4 \times 10^7$ до $1,1 \times 10^9$ CART-19 клеток. Это наблюдение свидетельствует о том, что по меньшей мере у первых трех пациентов нет явной зависимости от дозы. Полный ответ наблюдали у пациентов, которым вводили дозы, различающиеся в два раза по логарифмической шкале. Таким образом, в отличие от стандартных метаболизируемых лекарственных веществ CAR Т-клетки могут вызывать эффект в широком диапазоне доз. Это, по-видимому связано со способностью CAR Т-клеток интенсивно пролиферировать в организме пациентов. Поэтому для инфузии CART-19 клеток был установлен диапазон доз, равный $1-5 \times 10^8$. В этом исследовании с участием одного пациента, проведенном из соображения гуманности, пациенту вводили до 5×10^8 клеток CART19 без нижнего ограничения дозы. В клиническом исследовании с участием десяти пациентов последним вводили $1-5 \times 10^7$ CART-19 клеток.

Общая схема испытания

Данное исследование представляло собой эксперимент с участием одного пациента, проведенный из соображения гуманности, который был разработан после клинического испытания фазы I, с целью определения, является ли безопасной инфузия аутологичных Т-клеток, трансдуцированных для экспрессии CART-19. Основной целью этого исследования было определение безопасности, переносимости и эффективности приживления CART-19 Т клеток у пациентов, перенесших спасательную ASCT после раннего рецидива, развившегося после первой ASCT. Протокол состоит из открытого пилотного исследования.

При поступлении субъекты проходят биопсию костного мозга и рутинную лабораторную и визуальную оценку ММ. Пригодные для исследования субъекты подвергаются в стационаре аферезу для получения большого количества моноклеарных клеток периферической крови (PBMC) для изготовления CART-19. Т-клетки очищают от PBMC, трансдуцируют лентивирусным вектором TCR ζ /4-1BB, размножают *in vitro* и затем замораживают для последующего введения. Регистрируют количество пациентов с неадекватным количеством собранных, размноженных и изготовленных Т-клеток, и количество пациентов, для которых Т-клетки успешно изготовлены; предполагается, что изготовление продукта для этой популяции пациентов не будет проблематичным.

Желательно, чтобы после мобилизации/сбора, выполняемых при подготовке стволовых клеток периферической крови пациентов к первой ASCT сохранялось их адекватное количество, достаточное для проведения двух дополнительных ASCT. Те, пациенты, которые не подвергаются второй процедуре мобилизации/сбора либо перед, либо после процедуры афереза в стационаре получают режим лечения в соответствии с предпочтением лечащего врача. Примерно через две недели после первоначального лейкофереза пациентов госпитализируют и вводят дозу мелфалана (день -2) с последующим введением аутологичных стволовых клеток, через два дня (день 0), и все пациенты получают инфузию CART-19 клеток через двенадцать-четырнадцать дней (день +12-14). В исследовании принимают участие до 10 пациентов.

Все испытуемые направляются на анализ крови для оценки безопасности, а также приживления и персистенции CART-19 клеток через регулярные промежутки времени после 4-ой недели исследования. В день +42 и день +100 субъектам проводят аспирацию/биопсию костного мозга для оценки количества клеток костного мозга и уровня миграции CART-19 клеток в костный мозг. Формальную оценку ответа проводят на 100-й день в соответствии с критериями 136 Международной рабочей группы по миеломной болезни (IMWG), а ТТР отслеживают согласно обычной процедуре, принятой в клинической практике для пациентов с множественной миеломой. Основным результатом эффективности, измеренным в этом исследовании, является сравнение ТТР после первичной ASCT пациенту с ТТР после ASCT, выполненной в этом исследовании.

Поскольку основной целью данного исследования является безопасность и возможность проведения инфузии CART-19 клеток совместно с ASCT, в исследовании используется правило ранней остановки лечения. Вкратце, если у первых пяти испытуемых наблюдаются менее двух неожиданных серьезных нежелательных явления, то для участия в исследованиях записывают еще пять человек до общего количества испытуемых - 10 человек. Испытуемых наблюдают в течение 40 дней после инфузии CART-19 (т.е., до первой официальной оценки ответа на 42-й день), до записи следующего субъекта, и так до тех пор, пока не будут зарегистрированы пять субъектов, которые находятся под наблюдением. Для лечения второй группы из пяти пациентов период

ожидания между регистрацией испытуемых не требуется.

Через 6 месяцев интенсивного наблюдения субъекты проходят осмотр по меньшей мере ежеквартально в течение двух лет с целью сбора данных и изучения анамнеза, физического осмотра и анализа крови. После этой оценки испытуемые проходят ежегодный опрос по телефону и опроснику в течение последующих тринадцати лет для оценки возможного возникновения проблем со здоровьем в отдаленной перспективе, таких как развитие новой злокачественности.

Первичные конечные точки исследования

Это пилотное исследование предназначено для проверки безопасности и возможности практического применения аутологичных Т-клеток, трансдуцированных CD19 TCR ζ /4-1BB, у пациентов с ММ, перенесших спасительную ASCT после раннего рецидива, развившего после первой ASCT.

Первичные конечные точки безопасности и пригодности включают:

Возникновение побочных явлений, связанных с исследованием, определяемых согласно NCJ CTC 2: признаки/симптомы 3 стадии, токсичные вещества, выявляемые лабораторным анализом, и клинические события, которые возможно, вероятно или определенно связаны с исследуемым режимом лечения в любой промежуток времени от момента инфузии до 24-й недели. Это включает токсичность, вызванную инфузией, и любую токсичность, возможно, связанную с CART-19 клетками, включая, без

ограничения:

- a. высокую температуру
- b. высыпание
- c. нейтропению, тромбоцитопению, анемию, аплазию костного мозга
- d. печеночную дисфункцию
- e. легочные инфильтраты или другую токсичность для легких
- f. GVHD-подобный синдром, поражающий желудочно-кишечный тракт или кожу.

Возможность изготовления клеток CART-19 из продуктов афереза пациентов.

Определяют количество изготовленных продуктов, которые не отвечают критериям высвобождения для эффективной векторной трансдукции, чистоте, жизнеспособности, стерильности и контаминации Т-клеток опухолевыми клетками.

Глубину и продолжительность ответа после аутологичной трансплантации стволовых клеток вместе с CART19 сравнивают с глубиной и продолжительностью ответа, первоначально наблюдаемыми у каждого пациента, получавшего после стандартной аутологичной трансплантации стволовых клеток.

Выбор субъекта и досрочное исключение

Критерии включения

Субъекты должны были получить предварительную ASCT для терапии ММ, и в течение 365 дней после инфузии стволовых клеток у них наблюдалось прогрессирование заболевания. Субъекты, получившие две предыдущие ASCT в рамках запланированного режима консолидирующей терапии tandemной ASCT, имеют право на участие в исследовании. Прогрессирование определяют в соответствии с критериями IMWG для прогрессирующей болезни или, в случае пациентов с CR или sCR после первоначальной ASCT, критериями рецидива от CR (Durie et al. Leukemia 2006; 20 (9):1467-1473).

Примечание: отсутствуют требования, согласно которым пациенты должны быть записаны в течение 365 дней с момента предыдущей ASCT, при этом пациенты могут получать другие терапевтические агенты, включая экспериментальные агенты, после рецидива/прогрессирования, наблюдаемого после предшествующей ASCT, до записи на участие в этом исследовании.

Субъекты должны дать письменное согласие о том, что они ознакомлены с правилами эксперимента.

- Субъекты должны иметь адекватное, согласно приведенным ниже критериям, функционирование жизненно-важных органов для введения высоких доз мелфалана, определенное в течение 12 недель до даты инфузии мелфалана: а. сывороточный креатинин $\leq 2,5$ или расчетный клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин, не зависящий от диализа; б. SGOT ≤ 3 х верхний предел нормального и общего билирубина $\leq 2,0$ мг/дл (за исключением пациентов, у которых гипербилирубинемия относится к синдрому Гильберта); с. фракция выброса левого желудочка (LVEF) $\geq 45\%$ или, если LVEF составляет $<45\%$, по результатам формальной оценки, сделанной кардиологом, не выявлены клинически значимые нарушения сердечно-сосудистой функции. Оценка LVEF должна проводиться в течение шести недель после регистрации; d. адекватное функционирование легких с FEV1, FVC, TLC, DLCO (после соответствующей регуляции объема легких и концентрации гемоглобина) $\geq 40\%$ от прогнозируемых значений.
- Тестирование функционирования легких должно проводиться в течение шести недель после регистрации.

Субъекты должны иметь статус работоспособности ECOG 0-2, если только более высокий статус работоспособности не обусловлен исключительно болью в костях.

Критерий исключения

- Субъекты не должны:

Иметь любую активную и неконтролируемую инфекцию.

Иметь активный гепатит В, гепатит С или ВИЧ-инфекцию.

Любое неконтролируемое медицинское расстройство, которое препятствовало бы участию, как указано.

- Режим лечения*

Терапия рецидивной/прогрессирующей множественной миеломы

До регистрации пациенты могут принимать лечение рецидивной/прогрессирующей множественной миеломы в соответствии с предпочтением лечащего врача. Лечение может продолжаться после регистрации.

- Пациенты должны прекратить получение лечения в течение двух недель перед аферизом и в течение двух недель до введения высокой дозы мелфалана. Предполагается, что если между аферизом и приемом высокой дозы мелфалана прошло более двух недель, то пациенты могут возобновить лечение после афереза по усмотрению своего лечащего врача.

- Высокая доза мелфалана (день -2)

- Пациентов госпитализируют в день -3 или -2 и направляют на прохождение осмотра лечащим врачом и обычных лабораторных тестов, которые включают мониторинг параметров синдрома лизиса опухоли до начала протокола лечения. Лабораторные анализы крови для мониторинга ММ (SPEP, количественные иммуноглобулины и бесклеточный анализ легкой цепи) проводят до начала терапии, если такие тесты не были проведены в течение 7 дней после приема.

- Терапия высокими дозами состоит из мелфалана в дозе 200 мг/м^2 , вводимой внутривенно в течение примерно 20 минут в день -2. Дозу мелфалана снижают до 140 мг/м^2 для пациентов в возрасте 70 лет или для пациентов любого возраста, которые по усмотрению лечащего врача могут не перенести дозу 200 мг/м^2 . Все пациенты получают стандартную противогрибковую профилактику, которая может включать дексаметазон, и стандартную профилактику антибиотиками.

Повторная инфузия стволовых клеток (день 0)

Инфузию стволовых клеток проводят в день 0, по меньшей мере, через 18 часов после введения высокой дозы мелфалана. Стволовые клетки вводят внутривенно в течение примерно 20-60 минут после предварительной медикаментозной подготовки в соответствии со стандартной институциональной практикой. Необходимо вводить по меньшей мере 2×10^6 CD34+ предшественников/кг массы тела. Кроме того, количество, равное по меньшей мере 1×10^6 CD34+ предшественников/кг массы тела, должно быть доступным в качестве резервного продукта стволовых клеток, которые должны быть введены в случае задержки приживления или позднего отторжения трансплантата. G-CSF следует назначать SQ, начиная с дня +5, дозами в соответствии со стандартной институциональной практикой. Другие измерения при поддерживающей терапии, такие как переливание крови, осуществляются согласно стандартным институциональным процедурам.

Инфузия CART19 клеток (день +12-14)

Единичная доза трансформированных CART-19 Т-клеток составляет до 5×10^7 CART-19 клеток. Минимально приемлемая доза для инфузии клеток, трансдуцированных вектором CD19 TCR ζ 4-1BB в этом протоколе для одного пациента составляет 1×10^7 . CART-19 клетки вводят в виде единичной дозы в режиме быстрой внутривенной инфузии в день +12-14 после инфузии стволовых клеток. Если пациент не соответствует ни одному из раскрытых в настоящем описании критерию в дни 12-14, инфузия CART-19 в день +12-14 может быть отложена, до тех пор, пока не будут выполнены эти критерии.

Поддерживающий леналидомид

Субъекты, получавшие и перенесшие поддерживающую терапию леналидомидом после первой ASCT, могут возобновить получение поддерживающей терапии леналидомидом примерно в день +100, если по оценке лечащего врача у них нет никаких противопоказаний. Начальная доза может составлять 10 мг в день, если предыдущий опыт не предписывает альтернативную начальную дозу для конкретного пациента. Поддерживающая терапия может продолжаться до начала прогрессирования заболевания или наступления непереносимости.

Подготовка и введение исследуемого лекарственного вещества

CART-19 Т-клетки готовят в пределах производственного помещения по изготовлению противораковой вакцины (CVPF) и не выносят за пределы CVPF до тех пор, пока не будут выполнены одобренные FDA критерии для выпуска готового продукта для вводимых путем инфузии клеток (например, касательно дозы клеток, чистоты клеток, стерильности, среднего количества копий векторов/клеток и т.д.). После выполнения этих критериев клетки переносят к кровати больного для введения.

Оттаивание клеток. К кровати пациента замороженные клетки транспортируют в сухом льду. Клетки оттаивают у кровати больного, используя водяную баню, поддерживаемую при температуре от 36 до 38°C. Мешок осторожно массируют до тех пор, пока клетки не начнут оттаивать. В контейнере не должно быть замороженных комков. Если у продукта клеток CART-19 имеются повреждения или протекает мешок, или имеются какие-либо иные подозрительные признаки, его нельзя использовать для инфузии и следует вернуть в CVPF, как указано ниже.

Предварительная медикаментозная подготовка. Побочные эффекты после инфузии Т-клеток включают временное повышение температуры, озноб и/или тошноту; см. Cruz et al. for review (Cytotherapy 2010;12(6):743-749). Рекомендуются, чтобы перед инфузией CART-19 клеток субъект получил предварительное лечение ацетаминофеном и

гидрохлоридом дифенгидрамина. Эти лекарства можно повторно вводить каждые шесть часов по мере необходимости. Курс нестероидных противовоспалительных препаратов может быть назначен, если у пациента по-прежнему сохраняется высокая температура, которая не сбивается ацетаминофеном. Рекомендуются, отказ от введения

пациентам системных кортикостероидов, таких как гидрокортизон, преднизон, метилпреднизолон или дексаметазон, в любое время, за исключением чрезвычайной ситуации, угрожающей жизни, поскольку это может отрицательно повлиять на Т-клетки.

Реакция в фазе лихорадки. В маловероятном случае, когда у субъекта развивается сепсис или системная бактериемия после инфузии CAR Т-клеток, следует провести

соответствующее медицинское лечение и оценку культуры. Если возникло подозрение, что продукт CART-19 Т-клеток заражен, его можно повторно протестировать на стерильность, используя архивные образцы, которые хранятся в CVRF.

Введение. Инфузию проводят в отдельной комнате в Rhoads, используя меры предосторожности, необходимые для пациентов с ослабленным иммунитетом.

Трансдуцированные Т-клетки вводят путем быстрой внутривенной инфузии со скоростью потока примерно от 10 мл до 20 мл в минуту через Y-образный безлатексный порт с иглой 18 G, оснащенный трехходовым краном. Продолжительность инфузии определяется общим объемом, который необходимо ввести, и рекомендованной скоростью инфузии. К каждому мешку для инфузий крепят этикетку со следующей надписью: "ТОЛЬКО ДЛЯ АУТОЛОГИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ". Кроме того, этикетка имеет как минимум два уникальных идентификатора, таких как инициалы субъекта, дата рождения и номер исследования. Перед инфузией два человека должны независимо полностью проверить эту информацию в присутствии самого субъекта и таким образом подтвердить, что информация в точности соответствует данному субъекту.

Во время инфузии в пределах доступа должно находиться оборудование для оказания экстренной медицинской помощи (например, тележка скорой помощи) на случай, если у субъекта разовьется аллергический ответ или серьезный гипотензивный криз или любая другая реакция на инфузию. Жизненные признаки (температура, частота дыхания, пульс и артериальное давление) регистрируют до и после инфузии, затем каждые 15 минут в течение как минимум одного часа и до тех пор, пока эти показатели не станут удовлетворительными и стабильными. Субъекту предлагается не покидать комнату до тех пор, пока врач не посчитает, что это для него безопасно.

Упаковка

Инфузия состоит из одной дозы $1-5 \times 10^7$ CART19-трансдуцированных клеток с минимальной приемлемой дозой 1×10^7 CART-19 клеток для инфузии. Каждый мешок содержит аликвоту (объем, зависящий от дозы) криосреды, содержащей следующие реагенты, подходящие для инфузии (% об./об.): 31,25% плазмалита-А, 31,25% декстрозы (5%), 0,45% NaCl, до 7,5% ДМСО, 1% декстрана 40, 5% человеческого сывороточного альбумина.

Аферез

Процесс афереза в больших объемах (12-15 литров или 4-6 объемов крови) проводится в центре афереза. Во время этой процедуры получают PBMC для CART-19. Из одного лейкофереза предполагается собрать по меньшей мере 5×10^9 лейкоцитов для изготовления CART-19 Т-клеток. Также получают и криоконсервируют базовые лейкоциты крови согласно указанным выше требованиям FDA, необходимые для исследования. Предполагается, что клеточный продукт будет готов к выпуску примерно

через 2-4 недели. Выполняют количественное определение подгрупп лимфоцитов методом проточной цитометрии, включая определение CD19 и CD20 В-клеток. Исходная оценка проводится в отношении человеческого анти-мышинного анти-VSV-G антитела (НАМА). Если у субъекта имеется ранее полученный адекватный продукт афереза, законсервированный в соответствии с производственной практикой хранения, действующей в помещении клиники по изготовлению вакцин и клеточных культур, эти клетки можно использовать в качестве источника клеток для изготовления CART-19. Использование законсервированного продукта афереза сократит расходы, время и риск для субъекта, связанный с дополнительным сбором продукта афереза.

Циторедуктивная химиотерапия

Противолимфомная химиотерапия представляет собой введение высокой дозы мелфалана, как раскрыто в настоящем описании.

Инфузия CART-19

Инфузию начинают в день +12-14 после повторной инфузии стволовых клеток.

В день +12-14 перед первой инфузией пациенты имеют полный анализ крови (CBC) с дифференциалом и оценкой количества CD3, CD4 и CD8, поскольку химиотерапия отчасти используется для индукции лимфопении.

Первая доза вводится в виде единичной дозы. Клетки оттаивают у кровати больного. Оттаявшие клетки вводят со скоростью инфузии, которая является толерантной для больного, при этом продолжительность инфузии должна составлять приблизительно 10-15 минут. Для облегчения перемешивания клетки вводятся одновременно с использованием Y-адаптера. Субъекты, получающие инфузию, предварительно проходят медикаментозную обработку, как раскрыто в настоящем описании. Оценка жизненно важных показателей субъекта и пульсовая оксиметрия проводится перед и после введения дозы и каждые 15 минут после этого в течение 1 часа до тех пор, пока показатели не станут стабильными и удовлетворительными. Образец крови для определения исходного уровня CART-19 получают в любое время до первой инфузии и в промежутке от 20 минут до 4 часов после каждой инфузии (и отправляют в TCSL).

Запланированное по графику проведение инфузии у пациентов с признаками токсичности, связанной с высокой дозой мелфалана, задерживается до тех пор, пока эти признаки токсичности не исчезнут. Специфическая токсичность, приводящая к задержке проведения инфузии Т-клеток, включает: 1) Легкие: Необходимость в дополнительном кислороде для поддержания насыщения более 95% или наличие радиографических нарушений на рентгенограмме грудной клетки, которые прогрессируют; 2) Сердце: Новая сердечная аритмия не контролируется медикаментозным лечением. 3) Гипотония, требующая введения вазопрессора. 4) Активная инфекция: положительные результаты анализа крови на культуры бактерий, грибов или вируса в пределах 48 часов перед инфузией Т-клеток.

Устранение токсичности

Неконтролируемая пролиферация Т-клеток. Токсичность, связанная с инфузией аллогенных или аутологичных Т-клеток, управляется курсом фармакологической иммуносупрессии. Имеются сообщения о том, что токсичность, связанная с Т-клетками, является чувствительной к системным кортикостероидам. Если происходит неконтролируемая пролиферация Т-клеток (токсичность класса 3 или 4, связанная с клетками CART-19), субъекты могут получить лечение кортикостероидами. Субъект получает пульс-терапию метилпреднизолоном (2 мг/кг внутривенно, разделенным на q8 ч x 2 дня) с последующим быстрым уменьшением дозы.

Кроме того, на основании результатов наблюдений субъектов, получающих лечение

по другому протоколу, имеются подозрения на развитие синдрома активации макрофагов (MAS), хотя предполагается, что величина CD 19+ опухоли будет значительно ниже у пациентов с миеломой, чем у пациентов с CLL. Лечение и сроки лечения этой токсичности определяются по усмотрению лечащего врача и исследователя.

5 Предлагаемое лечение может включать: если у субъекта температура держится выше 38,3°C (101°F) более 2 дней подряд, и нет никаких признаков инфекции (отрицательные результаты анализа крови на культуры, СХР или другой источник), можно ввести тоцилизумаб, 4 мг/кг. По усмотрению врача можно дополнительно ввести кортикостероиды и предоставить анти-TNF терапию.

10 Истощение В-клеток. Возможно истощение В-клеток и развитие гипогамма-глобулинемии. Это характерно для анти-CD20-направленной терапии. В случае клинически значимой гипогамма-глобулинемии (т.е. системных инфекций) субъектам назначается внутривенно иммуноглобулин (IVIG) дозой, определенной установленными клиническими правилами дозирования для восстановления нормальных уровней

15 иммуноглобулина в сыворотке, как это принято в случае ритуксимаба.

Отторжение первичного трансплантата. Отторжение первичного трансплантата (т.е. неприживание) может часто происходить после второй ASCT по сравнению с первой ASCT. Критерии приемлемости предусматривают, что в случае неудачи приживания первичного трансплантата необходимо иметь в наличии количество

20 стволовых клеток, достаточное для восстановительной реинфузии, проводимой по усмотрению лечащего врача.

Результаты

Три пациента с рефрактерной неизлечимой множественной миеломой в настоящее время получают CTL019 терапию в рамках этого клинического испытания. Результаты

25 для двух из этих пациентов показывают, что у обоих имеются существенные противоопухолевые эффекты при проведении CTL019 терапии, согласно первичной оценке эффективности в трехмесячной контрольной точке. Третий пациент еще не достиг трехмесячной контрольной точки. Результаты для двух пациентов более подробно описаны ниже.

30 Первая пациентка с миеломой прошла оценку ответа в +100 день и показала очень хороший ответ на CART19 терапию. Результаты других тестов были следующими:

- SPEP/иммунофиксация: отрицательная

- иммунофиксация мочи: на панели иммунофиксации присутствует слабая неизмеримая полоска легкой цепи каппа (также имевшаяся на 38-й день, следовательно, не новая)

35 В любом случае пациентка отвечает критериям строгой полной ремиссии, включающим:

- уровень свободных легких цепей: нормальный
- биопсия костного мозга: отрицательная
- IgA иммунофенотипирование: IgA ниже предела обнаружения

40 Помимо слабой неизмеримой полосы легкой цепи каппа, полученной в результате иммунофиксации мочи, пациентка отвечала всем критериям "строгой полной ремиссии". Результаты иммунофенотипирования плазматических клеток в 3 временных точках (день -2, день +38, день +103) показаны на фиг. 8 и демонстрируют, что IgA пациентки находится ниже предела обнаружения. Результаты показывают тяжелую нагрузку

45 миеломы в день -2, которая не поддается обнаружению в день +38 и +103, что классифицирует пациентку как "MRD-отрицательную" согласно результатам проточной цитометрии. В день +103 результаты показывают восстановление нормальных, поликлональных CD19+ плазматических клеток и В-клеток. У пациентки отсутствовали

симптомы заболевания или необходимости в терапии, при этом функции жизненно важных органов соответствовали норме.

Вторая пациентка, проходящая лечение, еще не достигла отметки +100 дней. Однако на настоящий момент ее состояние остается удовлетворительным, но еще рано давать оценку CTL019 инфузии.

Пример 2: терапия CAR19 Т-клетками для лечения лимфомы Ходжкина

CAR19 Т-клеточную терапию также можно применять для лечения лимфомы Ходжкина (HL). Лимфома Ходжкина характеризуется наличием злокачественных клеток Ходжкина и Рид-Штернберга (HRS), которые происходят от клональных В-клеток зародышевых центров. Существует несколько факторов, которые указывают на эффективность терапии CAR19 Т-клетками в случае HL. CD19 окрашивание опухолей HL показывает наличие клеток, экспрессирующих CD19 (CD19+) в микроокружении опухоли и в самой опухоли (фиг.2). Исследование показало, что популяция клональных В-клеток (CD20+CD27+ALDH+), которые экспрессируют CD19, ответственны за генерацию и поддержание клеточных линий лимфомы Ходжкина, а также эти клетки циркулируют в крови большинства пациентов с HL (Jones et al., Blood, 2009, 113 (23): 5920-5926). Было также высказано предположение, что популяция клональных В-клеток приводит к возникновению или способствует образованию злокачественных HRS клеток. Таким образом, CART19 терапия истощает эту популяцию В-клеток, которая способствует онкогенезу или поддержанию опухолевых клеток. Другое исследование, проведенное на нескольких мышиных моделях, показало, что истощение В-клеток замедляет рост плотных опухолей (Kim et al., J Immunotherapy, 2008, 31 (5):446-57). В подтверждение идеи о том, что истощение В-клеток в микроокружении опухоли HL приводит к некоторому противоопухолевому эффекту, современные методы лечения, такие как ритуксаном, прошли клиническое тестирование в отношении нацеливания на опухолевые В-клетки и их истощения в случае HL (Younes et al., Blood, 2012, 119 (18):4123-8). Было также было показано, что канцерогенез de novo, связанный с хроническим воспалением, зависит от В-клеток (de Visser, et al., Cancer Cell, 2005, 7 (5): 411-23). Результаты этих исследований демонстрируют, что нацеливание на популяцию В-клеток, особенно в микроокружении HL опухоли, было бы полезным для лечения HL за счет замедления или подавления прогрессирования заболевания или роста опухоли.

Кроме того, нормальные В-клетки, экспрессирующие CD19, также проникают в микроокружение HL опухоли. Предыдущие исследования CART19 терапии при CLL и ALL (например, описанные в примерах 4 и 5) показывают, что воздействие CART19 на CD19+ мишени приводит к продуцированию цитокинов и макрофагов. Таким образом, модуляция микроокружения HL опухоли от предракового состояния микроокружения до противоракового состояния может быть достигнута путем инфузии CART19 для взаимодействия с нормальными CD19+ В-клетками, присутствующими в HL. Например, воздействие CART19 на мишени, экспрессирующие CD19, вызывает продуцирование цитокинов, например воспалительных цитокинов, которые способствуют противоопухолевой активности посредством размножения цитотоксических Т-клеток, активации макрофагов и рекрутирования других иммунных эффекторных клеток с различными функциями, которые подавляют рост опухоли, таких как лейкоциты, макрофаги и антиген-презентирующие клетки. Поскольку целевые CD19+ В-клетки могут быть незлокачественными (например, нормально циркулирующими В-клетками), для модуляции микроокружения опухоли может оказаться предпочтительным транзистентный, а не затяжной эффект CART19.

Исследование по изучению терапевтической эффективности CART19 терапии у

пациентов с HL может быть выполнено, как описано ниже (фиг.3). В исследовании также оценивают безопасность и переносимость CART19 пациентами с HL и определяют влияние CART19 клеток на микроокружение HL опухоли.

В этом исследовании принимали участие 8 пациентов с классическим HL. Пациенты были всех возрастов, хотя для детей и взрослых могут быть установлены отдельные протоколы доставки лекарственных веществ. Пациенты, принявшие участие в этом исследовании, не имели доступных вариантов лечения (таких как аутологичная (ASCT) или аллогенная трансплантация стволовых клеток), или им не подходили такие варианты лечения. Например, пациенты могут быть любыми из следующих: PET+ после восстановительной химиотерапии, PET+ после лечения брентуксимабом или PET+ после ASCT с предварительным воздействием брентуксимаба или без него. Согласно современным методам терапии пациенты имеют ограниченный прогноз (ожидаемая выживаемость составляет от нескольких месяцев до менее или равная 2 годам). И, наконец, пациенты не получают анти-CD20-антитело. Пациентов исключают из-за отсутствия возможности предоставления лечения, например, если у пациента недостаточное количество Т-клеток для 6 инфузий CART19.

мРНК CAR19 продуцируют транскрипцией *in vitro*. Выполняют электропорацию мРНК CAR19 в донорные Т-клетки, и полученные клетки размножают и стимулируют путем инкубации с CD3/CD28 микросферами. Дозы, содержащие 1×10^8 - 5×10^8 CAR19 Т-клеток, в которые были электропорированы РНК, вводят пациенту три раза в неделю в течение двух недель (например, в дни 0, 2, 4, 7, 9 и 11). Через 1 месяц после лечения оценивают общую скорость ответа с помощью клинических анализов, СТ и PET-сканирования. Ответ и выживаемость отслеживают ежемесячно в течение первых 6 месяцев, затем каждые 3 месяца до 2 лет после первой инфузии CART19 (день 0). Методы мониторинга включают биопсию опухоли или лимфатического узла (например, для иммуногистохимического анализа и/или РНК для получения профиля экспрессии генов) и PET-сканирование до и после CART19 лечения. Например, влияние CART19 клеток на микроокружение HL опухоли анализируют путем сопоставления результатов по определению профиля экспрессии генов, выполненных с использованием доступных биопсий лимфатических узлов, полученных от отдельных пациентов до лечения и примерно через неделю после лечения (или подходящее время после лечения, допускающее изменение клеточного фенотипа). Для оценки безопасности и переносимости CART19 лечения учитываются частота и тяжесть побочных эффектов, включая частоту синдрома высвобождения цитокинов (CRS) и синдрома активации макрофагов (MAS).

Химиотерапию можно проводить одновременно с CART19 лечением. Первой дозе CART19 может предшествовать противолимфомная химиотерапия, например цитоксаном.

Пример 3: CLL пациенты из подмножества "без ответа" демонстрируют повышенный уровень экспрессии молекул ингибитора иммунной контрольной точки.

В этом исследовании клетки CART19, изготовленные в клинике для 34 пациентов с CLL, оценивали на экспрессию молекул ингибиторов иммунных контрольных точек, таких как PD-1, LAG3 и TIM3. Ответ этой когорты на CART19 известен, и, следовательно, можно было оценить корреляцию между характеристиками экспрессии и биомаркерами.

Изготовленные CART19 клетки, полученные от CLL пациентов с различными ответами на CART терапию, анализировали методом проточной цитометрии для определения экспрессии CAR и молекул ингибиторов иммунных контрольных точек PD-1, LAG3 и TIM3. CART19 клетки получали у: здоровых доноров (HD) (n=2); CLL

пациентов с ответом на CART терапию (CR) (n=5); CLL пациентов с частичным ответом на CART терапию (PR) (n=8); CLL пациентов без ответа на CART терапию (NR) (n=21). Клетки окрашивали флуоресцентно мечеными антителами, которые специфически распознают CD3, CD4, CD8, CD27, CD45RO, CAR19 молекулы и молекулы иммунных контрольных точек PD-1, LAG3 и TIM3, используя стандартные методы анализа проточной цитометрии, известные в данной области. Экспрессию каждого маркера, например CD4+, CD8+ и т.д., определяли, используя программное обеспечение для анализа проточной цитометрии, а субпопуляции (например, CD4+ Т-клетки, CD8+ Т-клетки или Т-клетки, экспрессирующие CAR19-) дополнительно анализировали на экспрессию иммунных контрольных молекул PD-1, LAG3 и TIM3.

Пример анализа профилей проточной цитометрией, используемого для определения экспрессии поверхностного маркера, показан на фиг. 4А и 4В. Т-клетки, экспрессирующие CD4, определяли методом проточной цитометрии и далее анализировали на экспрессию CAR19 и PD-1, так что ось х на профилях указывает на экспрессию CAR19 (верхний левый (Q5) и нижний левый (Q8) квадранты показывают CAR19-отрицательные CD4+ клетки, тогда как верхний правый (Q6) и нижний правый (Q7) квадранты показывают CD4+ клетки, экспрессирующие CAR19-), а ось у показывает экспрессию PD-1 (нижние левый (Q8) и правый (Q7) квадранты показывают PD-1-отрицательные CD4+ клетки, а верхние левый (Q5) и правый (Q6) квадранты показывают CD4+ клетки, экспрессирующие PD-1). В CD4+ популяции, полученной от CART респондента, 44,7% CD4+ клеток в целом экспрессировали PD-1, и примерно 22,3% клеток, экспрессирующих CAR19, были PD-1 положительными, тогда как 27,2% клеток, экспрессирующих CAR19, были PD-1 отрицательными (Фиг.4А). Напротив, в CD4+ популяции у пациентов без ответа наблюдалось значительное снижение клеток, экспрессирующих CAR19 (примерно 15,3% по сравнению с 49,5% у CR), причем 14,7% клеток, экспрессирующих CAR19, были PD-1 положительными, тогда как только 0,64% были PD-1 отрицательными (фиг.4В). Сравнение профилей на фиг. 4А и фиг. 4В показывает, что намного больший процент CD4+ клеток, полученных от пациента без ответа, экспрессируют PD-1 (около 92,9%) по сравнению с пациентом с ответом на CART (около 44,7%).

Используя описанные выше методы и анализ, для каждого пациента в каждой группе пациентов с ответом определяли процент клеток, экспрессирующих PD-1 (PD-1+) в CD4+ популяции и CD8+ популяции. Было показано, что пациенты без ответа имеют более высокий процент PD-1+ клеток в обеих CD4+ (фиг.4С) и CD8+ (фиг.4D) популяциях по сравнению с пациентами с ответом на CAR терапию (CR); увеличение среднего процента PD-1 было статистически значимым как для CD4+ популяции, так и для CD8+ популяции. Пациенты с частичным ответом (PR) имели более высокий процент PD-1+ клеток, чем пациенты с ответом (CR), как в CD4+ популяции (фиг.4С), так и CD8+ популяции (фиг.4D).

Затем для каждого пациента в каждой группе пациентов с ответом определяли процент клеток, экспрессирующих PD-1 (PD-1+), в популяции CD4+ клеток, экспрессирующих CAR19, и в популяции CD8+ клеток, экспрессирующих CAR19. Аналогичный анализ проводили, как указано выше, с использованием дополнительного этапа анализа CD4+ и CD8+ клеток на экспрессию CAR19, и после идентификации клеток, экспрессирующих CAR19, определяли процент клеток с экспрессией PD-1 в популяций клеток, экспрессирующих CAR19. Аналогичная тенденция, наблюдаемая в полных CD4+ и CD8+ популяциях, наблюдалась для CD4+ и CD8+ популяций, экспрессирующих CAR19: было показано, что пациенты без ответа имеют более высокий

процент PD-1+ клеток в обеих CD4+ (фиг.5A) и на CD8+ (фиг.5B) популяциях по сравнению с пациентами с ответом на CAR терапию (CR); увеличение среднего процента PD-1 было статистически значимым как для CD4+, так и для CD8+ популяций. Пациенты с частичным ответом (PR) показали более высокие проценты PD-1+ клеток, чем пациенты с ответом (CR), в CD4+ (фиг.5A) и CD8+ (фиг.5B) популяциях.

Дальнейший анализ выполняли для определения распределения клеток, экспрессирующих PD-1, LAG3 и TIM3, у пациентов с различными ответами на CAR терапию. Репрезентативный анализ профиля клеток в отношении экспрессии PD-1, LAG3 и TIM3 в популяции CD4+ показан на фиг. 6. Сначала популяции клеток анализировали на экспрессию CD4+ и CD8+. Затем CD4+ популяцию (или CD8+ популяцию, не показана) проанализировали на экспрессию PD-1 и CAR19 (фиг.6, левые профили). Как описано выше, у пациентов без ответа (NR) был значительно увеличен процент PD-1+ клеток, в целом по сравнению с пациентами с ответом на CART (CR) (примерно 92,9% PD-1 положительных для NR по сравнению с 44,7% PD-1 положительных для CR). Более того, у пациентов без ответа клетки, экспрессирующие CAR19, были в основном PD-1 положительными (14,7% PD-1 положительных и CAR+, и только 0,64% PD-1 отрицательных и CAR+). Затем популяции анализировали на коэкспрессию PD-1 и LAG3 (фиг.6, средние профили). Клетки, которые экспрессировали как PD-1, так и LAG3, показаны в верхнем правом квадранте (Q2). Пациенты без ответа имели значительно увеличенный процент клеток, которые экспрессировали оба ингибитора иммунных контрольных точек, PD-1 и LAG3, по сравнению с пациентами с ответом на CART (67,3% и 7,31%). Экспрессию PD-1 также анализировали на совместную экспрессию с TIM3. На фиг. 6, правые профили, в квадрате указаны клетки, которые экспрессируют как PD-1, так и TIM3. Подобно результатам, полученным для PD-1 и LAG3, у пациентов без ответа был значительно более высокий процент клеток, которые экспрессировали как ингибиторы иммунной контрольной точки PD-1, так и TIM3, по сравнению с пациентами с ответом на CART (83,3% и 28,5%). Процент клеток, экспрессирующих PD-1 (PD1+), клеток, экспрессирующих PD-1 и LAG3 (PD1+LAG3+), и клеток, экспрессирующих PD-1 и TIM3 (PD1+TIM3+), определяли для каждого пациента в каждой группе с ответом методом проточной цитометрии, как описано выше. Было показано, что у пациентов без ответа процент клеток PD1+LAG3+ (фиг.7A) и PD1+TIM3+ (фиг.7B) был увеличен по сравнению с пациентами с ответом на CART, и результаты были статистически значимыми для обеих популяций клеток. Пациенты с частичным ответом также показали увеличение процента популяций клеток по сравнению с пациентами с ответом на CART, при этом средние показатели уменьшились по сравнению с пациентами без ответа.

Эти результаты показывают, что пациенты без ответа на CAR терапию, демонстрируют повышенную экспрессию ингибиторов иммунных контрольных точек (например, PD-1, LAG3 и TIM3) по сравнению с пациентами без ответа или с частичным ответом на CAR терапию. Таким образом, эти результаты показывают, что агенты, которые подавляют или уменьшают экспрессию ингибиторов иммунных контрольных точек, например PD-1, LAG3 или TIM3, могут быть полезными для введения пациентам, получающим CAR терапию, для предотвращения подавления иммунитета через иммунные контрольные точки (например, опосредованные PD-1, LAG3 или TIM3), тем самым повышая эффективность клеток, экспрессирующих CAR.

Пример 4. Влияние подавления mTOR на иммуночувствительность у пожилых людей

Влияние подавления mTOR на иммуночувствительность описана, например, в примере 1 международной заявки WO/2015/073644, которая полностью включена в настоящее

описание в виде ссылки.

Пример 5: Усиление иммунного ответа на вакцину у пожилых людей

Влияние подавления mTOR на усиление иммунного ответа описано, например, в примере 2 международной заявки WO/2015/073644, которая полностью включена в настоящее описание в виде ссылки.

Пример 6: Подавление низкой дозы mTOR увеличивает работоспособность и выносливость к физическим нагрузкам

Влияние подавления mTOR на работоспособность и выносливость к физическим нагрузкам описано, например, в примере 3 международной заявки WO/2015/073644, которая полностью включена в настоящее описание в виде ссылки.

Пример 7: Ингибирование киназы P70 S6 с помощью RAD001

Влияние подавления mTOR на ингибирование киназы P70 S6 описано, например, в примере 4 международной заявки WO/2015/073644, которая полностью включена в настоящее описание в виде ссылки.

Пример 8: Экзогенный IL-7 усиливает функцию CAR T-клеток

После адоптивного переноса CAR T-клеток у некоторых пациентов наблюдали ограниченное персистирование CAR T-клеток, что может привести к субоптимальным уровням противоопухолевой активности. В этом примере влияние введения экзогенного человеческого IL-7 оценивали на мышинных моделях ксенотрансплантата, в которых наблюдали первоначальный субоптимальный ответ на CAR T-клетки.

Оценка экспрессии рецептора CD127 IL-7 была впервые проведена на различных линиях раковых клеток и в клетках, экспрессирующих CAR. Две клеточные линии лимфомы мантийных клеток (RL и Jeko-1) и одну клеточную линию B-ALL (Nalm-6) анализировали методом проточной цитометрии на экспрессию CD127. Как показано на фиг. 9A, из трех тестируемых линий раковых клеток, RL имеет наивысший уровень экспрессии CD127, за которой следуют Jeko-1 и Nalm-6. CART19 клетки вводили мышам NSG, и экспрессию CD127 оценивали в циркулирующих CART19 клетках методом проточной цитометрии. Как показано на фиг. 9B, CD127 равномерно экспрессируется на всех циркулирующих CART19 клетках.

Затем на животной модели лимфомы оценивали влияние обработки экзогенным IL-7 на противоопухолевую активность CART19 клеток. Мышам NSG прививали линию мантийных клеток, экспрессирующих люциферазу (RL luc), в день 0 (D0) с последующим введением CART19 клеток на 6-й день. Мышей NSG делили на группы, где одна группа не получала CART19 клеток, вторая группа получала клетки в количестве $0,5 \times 10^6$ CART19 клеток, третья группа получала 1×10^6 CART19 клеток, а четвертая группа получала 2×10^6 CART19 клеток. Размер опухоли контролировали путем измерения величины средней биолуминесценции привитых опухолей в течение более чем 80 дней.

Только у мышей, получавших 2×10^6 CART19 клеток, произошло отторжение опухоли и ингибирование роста опухоли (фиг.10A). Было показано, что мыши из двух групп, получавших клетки в количестве $0,5 \times 10^6$ CART19 клеток или 1×10^6 CART19 клеток, имели субоптимальный противоопухолевый ответ. Затем мышей из этих двух групп рандомизировали, где три мыши (мыши #3827 и #3829, которые получали клетки в количестве $0,5 \times 10^6$ CART19 клеток, и мышь #3815, которая получала 1×10^6 CART19 клеток) получали экзогенный рекомбинантный человеческий IL-7 в дозе 200 нг/мышь путем внутрибрюшинной инъекции три раза в неделю, начиная с 85-го дня, а две мыши не получали. Объем опухоли у мышей, получавших экзогенный IL-7 в дни 85-125,

определенный по величине средней биолюминесценции, показан на фиг. 10В. У всех мышей, получавших IL-7, наблюдался сильный ответ, связанный с уменьшением объема опухоли на 1-3 log. Мышь, которая изначально получала более высокую дозу CART19 клеток (мышь #3815, которая получала 1×10^6 CART19 клеток), показала более полный ответ. Сравнивая объем опухоли у мышей, которые получали лечение IL-7, с контролем до и после лечения IL-7, уменьшение опухоли в размере наблюдалось только у мышей, которые получали лечение IL-7 (фиг.10С).

Также изучали динамику Т-клеток после лечения IL-7 на животной модели лимфомы. Человеческие CART19 клетки не были обнаружены в крови до лечения IL-7. Во время лечения IL-7 наблюдалось быстрое, но изменяющееся увеличение количества Т-клеток у мышей, получавших лечение (фиг.11А). Степень размножения Т-клеток, наблюдаемая у мышей, получавших IL-7, также коррелировала с опухолевым ответом. У мыши с наибольшим количеством Т-клеток, обнаруженных в крови при пиковом размножении во время лечения IL-7 (мышь #3815), наблюдалось наиболее устойчивое уменьшение объема опухоли (см. Фиг.10В). Более того, время пикового размножения коррелировало с дозой Т-клеток, введенной в качестве сходного уровня. Количество/уровень CD3-экспрессирующих клеток в крови также измеряли до и после лечения IL-7. У контрольных мышей было обнаружено очень малое количество CD3-экспрессирующих клеток, тогда как у мышей, обработанных IL-7, количество CD3+ клеток после лечения IL-7 значительно увеличилось (фиг.11В).

В совокупности, результаты, полученные в этом примере, демонстрируют, что лечение экзогенным IL-7 усиливает пролиферацию Т-клеток и противоопухолевую активность *in vivo*, указывая на то, что применение IL-7 у пациентов с субоптимальными результатами после терапии CAR может улучшить противоопухолевый ответ у этих пациентов

Пример 9. Оценка CD22 CAR

Автоматизированный анализ клеток Jurkat-NFAT-люцифераза (JNL)

Проводили автоматизированный анализ для определения реактивности конкретных клонов CD22 CART. 3×10^4 клеток Jurkat, трансдуцированных лентивирусным вектором, стабильно экспрессирующих люциферазу с помощью промотора NFAT (клетки JNL), высевали в 96-луночный планшет с линиями клеток-мишеней, экспрессирующих CD22 (Daudi, Raji), и с линией клеток, не экспрессирующих CD22 (K562), в качестве отрицательного контроля. На следующий день в каждую лунку 96-луночного планшета добавляли субстрат люциферин и определяли относительную люминесценцию репортера люциферазы. В этом анализе конструкции CD22 CAR сравнивали с конструкцией CD19 CAR и конструкцией CD22 (полученной из m971) CAR (m971-HL), которая служила в качестве положительного контроля. Конструкция m971-LN CAR, которая содержала цепи VH и VL m971-HL, но в обратной ориентации (L-N вместо H-L), содержала CAR, но не могла связываться с мишенью из-за отсутствия специфичности и служила в качестве отрицательного контроля. Нетрансдуцированные Т-клетки, не содержащие CAR (Neg ctrl), также служили в качестве отрицательного контроля. Строили график зависимости активности люциферазы от активации Jurkat Т-клеток. Представленные в настоящем описании результаты показывают, что некоторые из JNL клонов, трансдуцированных CD-22, показали специфическую реакционную способность по отношению к клеточным линиям экспрессирующим CD22, которая увеличивалась дозозависимым образом (фиг.18А-18С).

Экспрессия CD22 CAR в первичных человеческих Т-клетках

Первичные Т-клетки человека активировали с помощью анти-CD3/анти-CD28

стимулирующих микросфер в 0-й день, а затем в 1-й день указанные конструкции CAR трансфицировали лентивирусом. Клетки размножали *in vitro* до дня 10, после чего их анализировали методом проточной цитометрии на наличие поверхностной экспрессии CAR. Для определения поверхностной экспрессии CAR использовали два разных

5 подхода: белок-L-биотин с последующим применением стрептавидина-PE и рекомбинантный человеческий CD22-Fc с последующим применением анти-Fc-алексафтора 488. Результаты показаны в фиг 19. Представленные в настоящем описании результаты показывают, что CD22 CAR клон 2 (hCD22-2), клон 5 (hCD22-5), клон 7 (hCD22-7), клон 8 (hCD22-8), клон 10 (hCD22-10), клон 12 (hCD22-12), клон 30 (hCD22-

10 30) и клон 31 (hCD22-31) показали положительную поверхностную экспрессию. CD22 CAR m971 служил в качестве положительного контроля в отношении связывания как с белком-L, так и hrCD22-Fc, а изотип CAR без специфичности (анти-gH) служил в качестве положительного контроля в отношении белка-L. Т-клетки, не экспрессирующие CAR, использовали в качестве отрицательного контроля.

15 *Анализ гибели целевой опухоли под воздействием первичных Т-клеток*

Первичные Т-клетки, активированные и трансдуцированные, как описано выше, смешивали с целевыми клеточными линиями, стабильно экспрессирующими люциферазу при указанных соотношениях (фиг.20А-20F). Все целевые клеточные линии Raji, SEM, K562-hCD22, Daudi и Nalm6 экспрессировали мишень CD22, тогда как клеточная линия

20 K562 не экспрессировала CD22 и служила в качестве отрицательного контроля (фиг.20А-20F). Представленные в настоящем описании результаты демонстрируют, что несколько клонов CD22 CAR (например, CD22 CAR клоны 2, 5, 7, 8, 10, 12, 30 и 31) и положительный контроль CD22 m971-HL CAR показали дозозависимое уничтожение клеток-мишеней, величина гибели варьировала в зависимости от типа клетки-мишени.

25 Нетрансдуцированные Т-клетки (UTD) не обладали способностью убивать целевые клеточные линии.

Определение влияния первичных Т-клеток на содержание цитокинов в анализе с использованием микросфер

Изучали способность линий клеток, экспрессирующих CD22, индуцировать

30 высвобождение провоспалительных цитокинов из CART клеток, экспрессирующих CD22. Концентрацию провоспалительных цитокинов определяли с помощью набора для анализа цитокинов на микросферах в образцах, полученных из анализа гибели под воздействием первичных Т-клеток. Интерферон- γ (IFN- γ), фактор некроза опухоли альфа (TNF α) и интерлейкин 2 (IL-2) измеряли в образцах с отношениями Е:Т, равными

35 2,5:1 и 10:1. Результаты показаны на фиг. 21А-21F. Представленные в настоящем описании результаты демонстрируют, что многочисленные клоны CD22 CAR индуцировали значительно большее количество IFN- γ , TNF α и IL-2, чем M971-LH CAR (отрицательный контроль) или нетрансдуцированные Т-клетки (UTD), с уровнями индукции цитокинов, изменяющимися в зависимости от типа клеток-мишеней.

40 **Пример 10. Изучение эскалации дозы при CD22 CART терапии**

Клиническое испытание фазы 1 проводили для определения оптимальной дозы CD22 CART с или без CD19 CART для всех субъектов, которые ранее не получали CART терапию. Цель этого исследования состояла в том, чтобы определить возможность

45 получения созданных анти-CD19 CAR Т-клеток, отвечающих установленным критериям выпуска готового продукта, и оценить безопасность введения возрастающих доз аутологичных созданных анти-CD19 CAR Т-клеток у детей и молодых людей с В-клеточными злокачественными новообразованиями после режима лимфоподавления циклофосфамидом/флударабином.

Участвовали субъекты с CD22+ ALL в возрасте от 1 до 30 лет и весом не менее 15 кг. Активность заболевания определяли с помощью анализа костного мозга или FDG-PET. К испытанию допускались субъекты с минимальной остаточной болезнью. Допускались субъекты со статусом центральной нервной системы (ЦНС) 1 или 2. Субъекты должны были иметь адекватную функцию органов и достаточное количество CD3.

Исследование эскалации дозы на фазе 1 проводили с расширенной когортой. Субъекты были стратифицированы в зависимости от того, получали они ранее или нет CART терапию. Субъектам предоставляли один из четырех уровней четырех доз созданных аутологичных анти-CD22 CAR T-клеток: 3×10^5 клеток/кг массы тела, 1×10^6 клеток/кг массы тела, 3×10^6 клеток/кг массы тела и 1×10^7 клеток/кг массы тела.

Подмножество субъектов, получающих дозу 3×10^6 клеток/кг массы тела, также получали созданные анти-CD19 CAR T-клетки. Первые 2 пациента на каждом уровне дозы были в возрасте 16 лет и старше.

После определения пригодности проводили аферез для выделения Т-клеток. Затем субъекты подвергались препаративной химиотерапии. Субъекты получали ежедневно 25 мг/м² флударабина в течение трех дней, а также разовую дозу в количестве 900 мг/м² циклофосфамида. Затем вводили созданные анти-CD19 CAR Т-клетки, и через 28 дней оценивали реакцию и токсичность.

Пример 11: Использование химерных антигенных рецепторов, нацеленных на CD20 (CAR), для лечения В-клеточных злокачественных новообразований

Проводили анализ Jurkat-NFAT-люцифераза клеток (JNL) для определения реактивности конкретных клонов CD20 CART. Jurkat клетки, стабильно экспрессирующие люциферазу с помощью NFAT промотора (клетки JNL), были трансдуцированы лентивирусами, содержащим конструкции CAR, показанные на фиг. 15A-15C. Клетки JNL, экспрессирующие CAR (3×10^4), смешивали с линиями клеток-мишеней Daudi (фиг. 15A) и Raji (фиг. 15B), экспрессирующих CD20, и отрицательным контролем K562 (фиг. 15C) с отрицательным CD20 в отношениях эффекторная клетка:клетка-мишень (фиг. E:T), равных 0,5:1, 1:1, 2:1 и 4:1. Трансдуцированные лентивирусом клетки JNL высевали в 96-луночный планшет вместе с линиями клеток-мишеней, экспрессирующих CD20 (Daudi, Raji), и линией клеток, не экспрессирующей CD20 (K562), в качестве отрицательного контроля. На следующий день в каждую лунку 96-луночного планшета добавляли субстрат люциферина и определяли относительную люминесценцию репортера люциферазы (в результате активации Т-клеток Jurkat). В этом анализе конструкции CD20 CAR сравнивали с конструкцией CD19 CAR и конструкцией CD22 (полученной из m971) CAR, описанной в Haso et al., Blood, 14.02.2013, Vol. 121, № 7, которая служила в качестве положительного контроля. CAR изотип, содержащий CAR, но не способный связывать мишень из-за отсутствия специфичности, и нетрансдуцированные Т-клетки, не содержащие CAR (Neg cnt), служили в качестве отрицательного контроля. Результаты показаны на фиг. 15A-15C. Некоторые из клонов JNL, трансдуцированных CD20, показали специфическую реакционную способность по отношению к клеточным линиям, экспрессирующим CD20, которая увеличивалась дозозависимым образом.

Пример 12: Идентификация факторов, предсказывающих развитие рецидива у субъекта с острым В-клеточным лимфоидным лейкозом (В-ALL) при CD19 CART терапии

В настоящем примере описывается, среди прочего, идентификация новых профилей транскрипции генов, по которым можно предсказать развитие рецидива у пациента в отношении CD19 CART терапии (например, CTL019 терапии) при остром В-клеточном лимфоидном лейкозе (В-ALL), для использования в соответствии с настоящим

изобретением.

Среди прочего, в настоящем примере описаны новые генные сигнатуры на основе уровней экспрессии мРНК выбранных генов у пациента перед лечением CD19 CART (например, CTL019) (аферез или костный мозг) или в образцах готовых продуктов CD19 CART (например, CTL019) перед повторной инфузией. В одном из вариантов осуществления в настоящем примере описаны новые генные сигнатуры, которые позволяют определить пациентов с рецидивом при CTL019 терапии B-ALL и безрецидивных пациентов при CTL019 терапии B-ALL.

В настоящем примере описаны способы объективного выбора признаков для обнаружения новых генных сигнатур, которые позволят предсказать развитие рецидива при CD19CART (например, CTL019) терапии B-ALL, для использования в соответствии с настоящим изобретением.

В настоящем примере также описаны способы анализа наборов генов для обнаружения новых генных сигнатур для использования в соответствии с настоящим изобретением

Новые генные сигнатуры, которые позволяют предсказать развитие рецидива при CD19CART терапии острого В-клеточного лимфоцитарного лейкоза (B-ALL), определяли на основе уровней экспрессии мРНК в образцах готовых продуктов CD19CART перед повторной инфузией. Идентифицированные профили были обнаружены при изучении полной геномной РНК последовательности в образцах готовых продуктов, которые включали 7 образцов субъектов с B-ALL. Образцы, полученные от субъектов с B-ALL (всего 7), классифицировали следующим образом: биологические образцы брали у 4 субъектов, у которых не было рецидива ("без рецидива") после CTL019 терапии, и у 3 субъектов, у которых развился рецидив ("с рецидивом") после CTL019 терапии. Было обнаружено несколько генных сигнатур, позволяющих отличить пациентов с ответом от пациентов без ответа и пациентов с рецидивом от пациентов без рецидива, в образцах готовых продуктов, которые подробно описаны ниже.

Затем определяли новые генные сигнатуры с помощью различных аналитических методов анализа: 1) объективный выбор функции; 2) анализ набора генов; и 3) дифференциальный анализ экспрессии выбранных генов, представляющих интерес.

Новые генные сигнатуры, полученные в результате объективного выбора признаков, были обнаружены путем определения того, какие гены дифференциально экспрессировались, при сопоставлении 2-х групп, группы пациентов с ответом с группой пациентов без ответа, которые также сравнивали с 3 пациентами с рецидивом и 4 пациентами без рецидива. Гены определяли как дифференциально экспрессируемые, если их дифференциальная экспрессия была статистически значимой при сравнении с 2 группами при значении p для FDR, равном 0,25. Список генов для сравнения пациентов с рецидивом с пациентами без рецидива ($N=17$) представлен в **таблице 29**. Статистические модели для 2 групп применяли для определения наличия мета-гена со значимым статистическим отличием между группами, и иллюстративная схема, демонстрирующая этот подход, показана на фиг. 32. На Фиг. 32 показана иллюстративная теплокарта генов с повышенным уровнем экспрессии в активированных T_{EFF} по сравнению с покоеющимися клетками T_{EFF} у пациентов с CLL с полным ответом (CR), частичным ответом (PR) и без ответа (NR).

Не ограничиваясь конкретной теорией, эти данные указывают на то, что состояние дифференцировки Т-клеток в продукте CD19CART (например, CTL019) коррелирует с ответом субъекта (т.е., CR, PR или NR) и позволяет предсказать развитие рецидива при CD19CART терапии (например, CTL019 терапию) в случае B-ALL. Генные сигнатуры

с полным ответом больше напоминают покоящиеся T_{REG} клетки и T_{EFF} . Среди прочего, генные сигнатуры у пациентов с рецидивом (например, пациента с полным ответом, у которого развился рецидив после CTL019 терапии) содержат гены с повышенным уровнем экспрессии в T_{REG} клетках в отличие от покоящихся T_{EFF} клеток. Не ограничиваясь конкретной теорией, эти данные указывают на то, что пациенты с рецидивом после CART терапии (например, CTL019) B-ALL имеют более высокий уровень T_{REG} по сравнению с пациентами без рецидива после терапии CART (например, CTL019). На Фиг.17 показаны иллюстративные результаты, демонстрирующие, что T_{REG} дифференциально обогащены у пациентов с рецидивом (R) по сравнению с пациентами без рецидива, например, пациенты с рецидивом имеют высокие уровни экспрессии генов T_{REG} по сравнению с пациентами с полным ответом (CR) (например, без рецидива).

Таблица 29. Иллюстративные гены, которые позволяют предсказать развитие рецидива у пациента после CTL019 терапии.

Ген	miRBase	Unigene	№ доступа	FDR
MIR199A1	MI0000242		NR_029586.1	2.11E-05
PPIAL4D		Hs.730589	NM_001164261.1	3.94E-05
MIR1203	MI0006335		NR_031607.1	4.63E-03
uc021ovp				6.73E-03
ITM2C		Hs.111577	NM_001012514.2 NM_001012516.2 NM_001287240.1 NM_001287241.1 NM_030926.5	1.17E-01
HLA-DQB1		Hs.409934 Hs.534322	NM_001243961.1 NM_001243962.1 NM_002123.4	1.17E-01
TTY10		Hs.461175	NR_001542.1	1.25E-01
TXLNG2P		Hs.522863	NR_045128.1 NR_045129.1	2.27E-01
MIR4650-1	MI0017277		NR_039793.1	2.27E-01
KDM5D		Hs.80358	NM_001146705.1 NM_001146706.1 NM_004653.4	2.27E-01
USP9Y		Hs.598540	NM_004654.3	2.27E-01
PRKY		Hs.584730	NR_028062.1	2.27E-01
RPS4Y2		Hs.367761	NM_001039567.2	2.27E-01
RPS4Y1		Hs.282376	NM_001008.3	2.27E-01
NCRNA00185		Hs.138453 Hs.729534 Hs.734681	NR_001543.3 NR_125733.1 NR_125734.1 NR_125735.1 NR_125736.1 NR_125737.1	2.28E-01
SULT1E1		Hs.479898	NM_005420.2	2.33E-01
EIF1AY		Hs.461178	NM_001278612.1 NM_004681.3	2.38E-01

Гены, показавшие повышенные уровни у пациентов с рецидивом и сниженные уровни у пациентов без рецидива, были следующими: MIR199A1, MIR1203, uc021ovp, ITM2C и HLA-DQB1. Гены, показавшие сниженные уровни у пациентов с рецидивом и повышенные уровни у пациентов без рецидива, были следующими: PPIAL4D, TTY10, TXLNG2P, MIR4650-1, KDM5D, USP9Y, PRKY, RPS4Y2, RPS4Y1, NCRNA00185, SULT1E1 и EIF1AY.

Анализ наборов генов дал ряд генных сигнатур, позволяющих предсказать развитие у субъекта рецидива после CTL019 терапии B-ALL.

Среди прочего, в настоящем примере описаны новые генные сигнатуры, полученные на основе анализа наборов генов, которые позволяют предсказать рецидив у пациента при CD19CART терапии (например, CTL019) В-ALL. Анализ наборов генов проводили в трех наборах, т.е. наборы генов были получены из (1) дополнительных экспериментов, выполненных согласно неопубликованным экспериментам по Szabo et al. (описаны ниже); (2) наборов генов, опубликованных у Abbas et al. в Genome Research 2005; и (3) наборов генов, опубликованных у Gattinoni et al. в Nature Medicine 2011. Наборы генов, определенные по Szabo, Abbas и Gattinoni и рассмотренные в этом анализе, описаны в Примере 1 предварительной заявке на патент США 62/061553.

Набор ядерных генов по Szabo включает следующие гены, которые имеют повышенный уровень экспрессии в клетках T_{EFF} (16h v 0h): AIM2, ALAS1, B4GALT5, BATF, C3orf26, C4orf43, CCL3, CCL4, CCT3, CCT7, CD40LG, CHAC2, CSF2, CTNNA1, EBNA1BP2, EDARADD, EEF1E1, EIF2B3, EIF2S1, FABP5, FAM40B, FKBP4, FOSL1, GFOD1, GLRX2, HSPD1, HSPE1, IFNG, IL15RA, IL21, IL2RA, IL3, KCNK5, KIAA0020, LARP4, LRP8, LTA, MANF, MIR1182, MIR155, MIR155HG, MTCH2, MYOF, NDUFAF1, NLN, NME1, NME1-NME2, OTUD7B, PAM, PDIA6, PEA15, PFKM, PGAM1, PGAM4, PPIL1, PRDX4, PRSS23, PSMD1, PSMD11, PSMD14, PTRH2, PUS7, RBBP8, RPF2, RPP25, SFXN1, SLC27A2, SLC39A14, SLC43A3, SORD, SPR, SRXN1, STIP1, STT3A, TBX21, TMCC2, TMEM165, TNFRSF9, TXN, TXNDC5, UCK2, VDR, WDR12, YWHAG и ZDHHC16. Набор ядерных генов по Szabo также включает следующие гены, которые имеют повышенный уровень экспрессии в клетках Treg (16h v 0h): AIM2, ALAS1, BATF, C5orf32, CCL17, CD40LG, CHAC2, CSF1, CTSL1, EBNA1BP2, EDARADD, EMP1, EPAS1, FABP5, FAM40B, FKBP4, FOSL1, GCLM, GK, GPR56, HMOX1, HSPD1, HSPE1, IKBIP, IL10, IL13, IL15RA, IL1RN, IL2RA, IL3, IL4, IL5, IL9, KCNK5, LTA, MANF, MIR1182, MIR155, MIR155HG, MYOF, NDUFAF1, NLN, NME1, NME1-NME2, PANX2, PDIA6, PGAM4, PPIL1, PPPDE2, PRDX4, PRKAR1B, PSMD1, PSMD11, PUS7, RBBP8, SLC27A2, SLC39A14, SLC43A3, SRXN1, STIP1, STT3A, TBX21, TNFRSF11A, TNFRSF1B, TNFRSF8, TNFRSF9, TXN, UCK2, VDR, VTRNA1-3, WDR12, YWHAG, ZDHHC16 и ZNF282.

Каждый набор генов (например, набор генов по Szabo, набор генов по Absas и набор генов по Gattinoni) оценивали для определения его связи с ответом субъекта (т.е., субъект с ответом или субъект без ответа) следующим образом: для каждого субъекта вычисляли мета-ген, где балл мета-гена у субъекта j определяли следующим образом:

$$m_j = \sum_{i=1}^G \frac{x_{ij} - \mu(x_j)}{\sigma(x_j)}$$

где x_{ij} - значение экспрессии гена i у субъекта j для заданного набора генов $n=1, \dots, G$; $\mu(x_j)$ - среднее значение для генов $1, \dots, G$ у субъекта j ; и $\sigma(x_j)$ - стандартное отклонение для генов $1, \dots, G$ у субъекта j .

Для определения, имеется ли мета-ген статистически отличающийся между готовыми продуктами CTL019 у субъектов с рецидивом и субъектов без рецидива, к каждому набору генов применяли статистическую модель для 2-х групп. Этот подход схематически представлен на фиг. 16. Из наборов генов по Szabo, Abbas и Gattinoni был выделен один набор генов со значимо различающейся активностью между субъектами с рецидивом и субъектами без рецидива. Этот набор генов был из коллекции Szabo и содержал гены с повышенным уровнем экспрессии в клетках T_{REG} в отличие от покоящихся T_{EFF} клеток, и коррелировал с пациентами с рецидивом после CTL019 терапии. В частности, было найдено, что этот набор генов обогащен у пациентов с

рецидивом, что указывает на то, что они имеют более высокие уровни T_{REG} по сравнению с пациентами без рецидива. Например, установлено, что балл мета-гена для набора генов, состоящего из генов с повышенным уровнем экспрессии в T_{REG} по сравнению с клетками T_{EFF} , коррелирует в образцах продукта с пациентом с рецидивом (см. Фиг.17). На фиг.17 показаны иллюстративные результаты ($p=0,000215$), демонстрирующие, что гены T_{REG} имеют высокие уровни экспрессии у пациентов с рецидивом (R) по сравнению с пациентами без рецидива, пациентами с полным ответом (CR). По оси x показаны образцы по группам ответа, где CR=пациенты с полным ответом без рецидива и R=пациенты с рецидивом. По оси y указаны нормированные оценки экспрессии мета-гена.

Не ограничиваясь конкретной теорией, эти данные показывают, что уменьшение T_{REG} сигнатуры у пациента перед аферезом или во время изготовления продукта CART значительно снижает риск развития рецидива у пациента.

Пример 13: Мутации в виде вставки являются механизмом резистентности к терапии CTL019 при остром В-клеточной лимфоидном лейкозе (B-ALL)

Было обнаружено несколько механизмов резистентности путем сравнения данных по секвенированию мРНК из образцов, полученных от пациентов с B-ALL на исходном уровне и после развития рецидива. Некоторые механизмы резистентности называются "CD19-рецидив", т.е., опухолевые клетки пациента охарактеризованы как CD19-, поскольку они не связываются с эпитопом FMC63, используемым в CTL019, согласно данным, полученным проточной цитометрией. Было найдено несколько механизмов резистентности, которые подробно описаны в этом примере.

Секвенирование мРНК (RNAseq) выполняли для сравнения профилей транскрипции у пациентов с B-ALL до лечения CTL019 и после развития рецидива. Были изучены образцы от трех пациентов: один пациент (пациент №29), который был CD19- во время рецидива, и два пациента (пациенты №104 и №105), которые были CD19+ и имели рецидив. В приведенной ниже таблице 30 дан список пациентов, их классификация и процент лейкоэмических клеток в оба момента времени.

Таблица 30

Образец	Тип рецидива	% Лейкемических клеток в ВМ, исходный уровень	% Лейкемических клеток в ВМ, рецидив
Пациент #29	CD19-	N/A	N/A
Пациент # 104	CD19+	33%	98,5%
Пациент # 105	CD19+	46% pre-CART	65%

При анализ данных RNAseq для гена CD19 было найдено несколько заслуживающих внимания наблюдений.

Три вставки были обнаружены в экзоне 2 CD19. Эти вставки были обнаружены только в образце у пациента №29 с рецидивом. Результаты считывания, подтверждающие какую-либо из трех вставок, или любую другую вставку в экзоне 2 CD19, не были обнаружены у двух других пациентов и в образце пациента №29, полученном на исходном уровне. Положение в геноме и фактические вставки приведены в таблице 31 ниже.

Таблица 31

Вставка	Положение, дикий тип	Вставленная последовательность
1	28943706 C	C -> CA
2	28943707 A	A -> AT
3	28943811 T	T -> TTTGG

Длины трех вставок равны 1, 1 и 4 основаниям, соответственно, и, вероятно, все вставки приводят к сдвигу рамки считывания. Все три вставки приводят к появлению преждевременных стоп-кодонов в экзоне 2 (для вставок 1 и 2 появляется новый стоп-кодон при ch16: 28943752, а для вставки 3 - в ch16: 28943887). В приведенной ниже

5 таблице 32 показано число считываний, подтверждающих вставку, и дикий тип, а также соответствующие проценты. Наиболее распространенной вставкой является "вставка 3", которая имеет 4 основания и составляет ~ 30%. Более того, из 15 парных считываний, которые охватывают более одной вставки, ни одно из парных считываний не содержало более одной вставки, что позволяет предположить, что вставки являются

10 взаимoisключающими.

Таблица 32

Образец	Ins1 (Ins, wt)	Ins2 (Ins, wt)	Ins3 (Ins, wt)
29B	0, 62	0, 62	0, 50
29R	21, 308	4, 327	67, 151
104B	0, 69	0, 69	0, 79
104R	0, 392	0, 398	0, 413
105B	0, 42	0, 42	0, 63
105R	0, 184	0, 185	0, 212

В таблице "Образец" указывает номер пациента, за которым следует "B",

20 указывающий исходный образец, или "R", относящийся к образцу, взятому при рецидиве. Столбец с надписью Ins1 указывает количество считываний, показывающих Ins1 (левое число) по сравнению с последовательностью дикого типа в этой позиции (правое число); столбец с надписью Ins2 указывает количество показаний Ins2 (левое число) по сравнению с последовательностью дикого типа в этой позиции (правое число); и

25 обозначенный Ins3 указывает количество показаний Ins3 (левое число) по сравнению с последовательностью дикого типа в этой позиции (правое число). В таблице показано, что только у пациента 29 имеются эти три вставки, которые обнаруживаются только при рецидиве. Эти результаты свидетельствуют о том, что вставки в экзон 2 CD19 приводят к резистентности у некоторых пациентов.

30 В этой работе были определены механизмы резистентности к CTL019 терапии B-ALL, а именно вставки в экзоне 2 CD19, из-за которых опухолевые клетки CD19-становятся резистентными к CTL019 терапии. Это наблюдение является подтверждением стратегии комбинирования CTL019 с CAR, направленными против мишеней, отличных от CD19, например, против CD20, CD22 и ROR1.

35 **Пример 14. Экспрессия В-клеточных антигенов у ALL пациентов с рецидивом**

Экспрессию различных В-клеточных антигенов определяли у пациентов с рецидивом острого лимфобластного лейкоза (ALL), которые ранее получали противораковую терапию, отличную от CAR терапии, т.е. не получали CAR терапию.

Способы

40 Образцы получали в виде неперсонализированных первичных образцов костного мозга (BM) и периферической крови (PB) от людей с ALL. Античеловеческие антитела приобретали у Abcam, Biolegend, Invitrogen, eBioscience или Becton Dickinson. Мононуклеарные клетки выделяли путем деления в градиенте плотности Ficoll, промывали один раз в PBS, дополненном 2% фетальной телячьей сывороткой, и

45 окрашивали в течение 15 минут при комнатной температуре. Для количественного определения клеток микросферы Countbright (Invitrogen) использовали в соответствии с инструкциями производителя. Во всех анализах представляющую интерес популяцию гейтировали по характеристикам прямого и углового рассеяния с последующим

синглетным гейтированием, а живые клетки гейтировали, используя Live Dead Aqua (Invitrogen). Для контроля качества использовали гейтирование по времени. Для исследований на животных мышинное анти-CD45 антитело (Biolegend) добавляли для выделения мышинных лейкоцитов. Поверхностную экспрессию CD22 детектировали путем окрашивания моноклональным анти-CD22 антителом из клона HIB22 (Biolegend). Поверхностную экспрессию CD123 детектировали путем окрашивания моноклональным анти-CD123 антителом из клона 6H6 (Ebioscience). Поверхностную экспрессию FLT3 детектировали путем окрашивания моноклональным анти-FLT3 антителом из клона IM2234U (Beckman Coulter). Поверхностную экспрессию ROR1 детектировали путем окрашивания моноклональным анти-ROR1 антителом из клона 2H6 (Abcam). Поверхностную экспрессию CD79b детектировали путем окрашивания моноклональным анти-CD79b антителом из клона CB3-1 (Biolegend). Поверхностную экспрессию CD79a детектировали путем окрашивания моноклональным анти-CD79a антителом из клона HM47 (R&D Systems). Поверхностную экспрессию CD10 детектировали путем окрашивания моноклональным анти-CD10 антителом из клона eBioCV-CALLA (E bioscience). Поверхностную экспрессию CD34 детектировали путем окрашивания моноклональным анти-CD34 антителом из клона 561 (Biolegend). Поверхностную экспрессию CD20 детектировали путем окрашивания моноклональным анти-CD20 антителом из клона L27 (BD Biosciences). Количественное определение экспрессии клеточного антигена в единицах связывающей способности антитела (ABC) осуществляли с помощью набора QuantumTM Simply Cellular® (Bangs Lab., Inc) в соответствии со стандартной процедурой (<http://static.abdserotec.com/uploads/ifu/fcsc815b.pdf>). Проточную цитометрию выполняли на четырех-лазерном цитометре Fortessa-LSR (Becton-Dickinson) и анализировали с помощью программы FlowJo X 10.0.7r2 (Tree Star).

Результаты

У ALL пациентов с рецидивом наблюдали экспрессию нескольких В-клеточных антигенов, включая CD19, CD22, CD123, FLT-3, CD10 и CD34. См. Фиг. 22.

Чтобы идентифицировать потенциальные дополнительные мишени острого В-клеточного лимфоидного лейкоза (В-ALL), образцы, полученные от 16 г/г пациентов, подвергали скринингу с помощью многопараметрической проточной цитометрии для следующих маркеров: CD19 (16 чел.), CD22 (16 чел.), CD123 (16 чел.), FLT-3 (9 чел.), ROR-1 (3 чел.), CD79b (15 чел.), CD179b (8 чел.), CD79a (16 чел.), CD10 (16 чел.), CD34 (16 чел.) и CD20 (16 чел.). CD22 и CD123 экспрессировались с высоким уровнем (> 60%) и гомогенно в бластных клетках у г/г ALL пациентов (вертикальная черта указывает срединное % значение экспрессии, соответственно 99,50%, 98,80%, 95,70%, 72,00%, 47,00%, 15,00%, 13,45%, 4,200%, 98,00%, 87,65% и 7,00%). (Фиг.22).

Пример 15. Экспрессия В-клеточных антигенов у пациентов с рецидивом CD19-отрицательного рака

Экспрессию различных В-клеточных антигенов определяли у пациентов, которые ранее получали CD19 CAR терапию и у которых развился рецидив CD19-отрицательных опухолей. Проточную цитометрию использовали согласно методам, описанным в примере 14, для определения экспрессии антигенов с помощью стратегии гейтирования, изображенной на фиг. 23.

Экспрессию CD22 и CD123 анализировали в образцах ВМ и РВ у 6 пациентов с рецидив CD19-отрицательного лейкоза, как до лечения CART19 (исходный уровень), так и после лечения (CD19-отрицательный рецидив). Во всех анализах представляющую интерес популяцию гейтировали по характеристикам прямого и углового рассеяния с

последующим синглетным гейтированием, а живые клетки гейтировали, используя Live Dead Aqua (Invitrogen). Для контроля качества использовали гейтирование по времени. Стратегия гейтирования включала: гейтирование по времени → низкий SSC → синглеты → живые → CD45dim → CD10+.

5 *Результаты*

Почти все пациенты, которые стали CD19-отрицательными, оставались CD22-положительными и CD-123-положительными. См. Фиг. 24 и фиг. 25. Результаты суммированы на фиг. 26, где видно, что, хотя лечение CD19 CART приводит к потере экспрессии CD19 (согласно результатам проточной цитометрии), сохраняется высокий
10 уровень экспрессии CD22 и CD123.

Пример 16. Лечение по программе расширенного доступа аутологичными CD22-перенаправленными CART-клетками при рефрактерных В-клеточных злокачественных новообразованиях

Рецидивный/рефрактерный (r/r) острый В-клеточный лимфобластный лейкоз (ALL) связан с плохим прогнозом как у детей, так и у взрослых. Новая терапия нацеливания CD19 на лейкоэмические бластные клетки, такие как анти-CD19 Т-клетки с химерными антигенными рецепторами (CART19, CTL019) или би-специфические анти-CD19/CD3 антитела (блинатумомаб), вызывает значимую реакцию у этой популяции. Тем не менее, CD19-отрицательные рецидивы отмечались у 5-10% пациентов после лечения CART19
15 или блинатумомабом.

20 *Способы*

Клеточная линия и первичные образцы

Клетки ALL клеточной линии NALM-6 поддерживали в культуре со средами RPMI, дополненными 10% фетальной телячьей сывороткой, пенициллином и стрептомицином.
25 Для некоторых экспериментов клетки NALM-6 трансдуцировали люциферазой/GFP+, а затем сортировали, чтобы получить популяцию, положительную на > 99%. Линии клеток острой миелоидной лейкемии MOLM-14 или K562 и Т-ALL клеточную линию JURKAT использовали в качестве CD22-отрицательных контролей.

Получали персонализированные первичные образцы человеческого костного мозга (BM) и периферической крови (PB) и образцы BM и PB от двух пациентов, с рецидивом
30 после CART-19 терапии. ALL бластные клетки пациентов, получавших CART-19 и имеющих рецидив CD19-отрицательного лейкоза, собирали на исходном уровне (IR82, до CART19 терапии) и после развития рецидива (IR243). Первичные бластные клетки, полученные в этих 2 временных точках, размножали *in vivo* у мышей NSG и
35 трансдуцировали люциферазой/GFP после нескольких пассажей (Barrett, D et al. (2011) Blood 118 (15):e112-117). Для всех функциональных исследований ALL клетки оттаивали по меньшей мере за 12 ч до анализа и держали при 37°C.

Создание конструкций CAR и CAR Т-клеток

Химерный антигенный рецептор (CAR) против CD22 создавали, используя
40 одноцепочечные последовательности вариабельной области легкой (L) цепи и тяжелой (H) цепи, описанные в заявке на патент США № 2011/0020344 A1, в которой описано создание полностью человеческого моноклонального анти-CD22 антитела m971 (Xiao, X et al. (2009) MAbs. 1(3):297-303). Последовательности оптимизировали по кодам и создали две разные конструкции CAR с двумя различными ориентациями вариабельных
45 цепей (от H до L и от L до H). Эти два анти-CD22 scFv затем клонировали в мышинный остов CAR19 (шарнир CD8, костимулирующий домен 41BB и сигнальный домен CD3-дзета), а затем в лентивирусный вектор pTRPE. Мышиный CAR19 получали, как описано ранее (Milone, M et al. (2009) Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene

Therapy 17(8):1453-1464). Получение CAR-положительных Т-клеток осуществляли, как описано ранее (Gill, S et al. (2014) Blood 123(15):2343-2354). Нормальные донорные CD4-положительные и CD8-положительные Т-клетки высевали в концентрации 1×10^6 /мл с отношением CD4:CD8, равным 1:1, и размножали в средах X-vivo 15 (Lonza, 04-418Q) с 5% человеческой сывороткой (Gemini, 100-512), пенициллином/стрептомицином (Gibco, 15070063) и глутамаксом (Gibco, 35050061) с использованием анти-CD3/CD28 микросфер Dynabeads (Life Technologies, 11161D), которые добавляли в день 1 культивирования и удаляли на 6-й день. Т-клетки трансдуцировали лентивирусом, несущим либо CAR22, CAR19, либо имитатор, тринсфицированный в день 2. Т-клетки размножали в культуре в течение 10-15 дней и собирали, когда средний объем клеток составлял менее 300 фл. Затем Т-клетки криоконсервировали в 10% ДМСО FBS для будущих экспериментов. Перед началом любого эксперимента Т-клетки оттаивали и выдерживали в течение ночи при 37°C.

Многopараметрический анализ проточной цитометрии

Античеловеческие антитела приобретали у Biolegend, eBioscience или Becton Dickinson. Клетки выделяли из *in vitro* культуры или животных, промывали один раз PBS, дополненным 2% фетальной телячьей сывороткой, и окрашивали в течение 15 минут при комнатной температуре. Для количественного определения клеток использовали микросферы Countbright (Invitrogen) в соответствии с инструкциями производителя. Во всех анализах представляющую интерес популяцию гейтировали по характеристикам прямого и углового рассеяния с последующим синглетным гейтированием, а живые клетки гейтировали, используя Live Dead Aqua (Invitrogen). Для контроля качества использовали гейтирование по времени. Для исследований на животных мышинное анти-CD45 антитело (Biolegend) добавляли для выделения мышинных лейкоцитов. Поверхностную экспрессию анти-CD22 CAR определяли путем окрашивания белком CD22-His (11958-H08H-50) и моноклональным анти-His-APC антителом (IC050A). Обнаружение CAR19 осуществляли, как описано ранее (Kalos, M et al. (2011) Science translational medicine 3(95):95ra73). Количественное определение экспрессии CD19 и CD22 клеточного антигена в единицах связывающей способности антитела (ABC) осуществляли на NALM-6 и контролях с помощью набора QuantumTM Simply Cellular® (Bangs Lab., Inc) в соответствии со стандартной процедурой (<http://static.abdserotec.com/uploads/ifu/fcsc815b.pdf>). Проточную цитометрию выполняли на четырех-лазерном цитометре Fortessa-LSR (Becton-Dickinson) и анализировали с помощью программы FlowJo X 10.0.7r2 (Tree Star).

Анализ дегрануляции

Анализ дегрануляции выполняли, как описано выше. Т-клетки инкубировали с клетками-мишенями в отношении 1:5 в среде для Т-клеток. Анти-CD107a-PECY7 (Biolengend), анти-CD28 (BD Biosciences), анти-CD49d (BD Biosciences) антитела и моненсин (BD Biosciences) добавляли к совместной культуре через 30 минут после начала анализа. Через 4 часа клетки собирали и окрашивали для определения экспрессии CAR, CD3, CD8 и Live Dead Aqua (Invitrogen). Клетки фиксировали и пермеабилizировали (буферы Invitrogen Fix/Perm), и затем выполняли внутриклеточное окрашивание для обнаружения множественных цитокинов (IFN, TNFa, IL-2, GM-CSF, MIP1b).

Оценка пролиферации

Т-клетки промывали и ресуспендировали в количестве 1×10^7 мл в 100 мкл PBS и окрашивали 100 мкл CFSE 2,5 мкМ (Invitrogen) в течение 5 минут при 37°C. Затем реакцию останавливали добавлением холодной среды, и клетки промывали три раза.

Мишени облучали дозой 100 Гр. Т-клетки инкубировали в отношении 1:1 с облученными клетками-мишенями в течение 120 часов, добавляя среду через 24 часа. Затем клетки собирали, окрашивали на обнаружение CD3, CAR и Live Dead aqua (Invitrogen), а микросферы Countbright (Invitrogen) добавляли перед анализом проточной цитометрией для оценки абсолютного количества.

Анализ цитотоксичности

Люцифераза/GFP+ NALM-6 клетки или первичные образцы ALL использовали для анализа цитотоксичности, как описано выше. 4 мишени инкубировали в указанных отношениях с эффекторными Т-клетками в течение 4 или 16 часов. Величину гибели рассчитывали либо методом биолюминесцентной визуализации в камере Xenogen IVIS-200 Spectrum, либо методом проточной цитометрии. В случае последнего, клетки собирали, а перед анализом добавляли микросферы Countbright и 7-AAD (Invitrogen). Остаточные живые клетки-мишени были CFSE-позитивными и 7-AAD-отрицательными.

Измерение цитокинов

Эффекторные и клетки-мишени инкубировали совместно в отношении 1:1 в среде для Т-клеток в течение 24 часов. Супернатант собирали и анализировали с помощью 30-plex Luminex матрицы (Luminex Corp, FLEXMAP 3D) в соответствии с протоколом производителя (Invitrogen) (Kalos, M et al. (2011)).

Эксперименты in vivo

Получали мышей NOD-SCID- $\gamma^{-/-}$ (NSG). Все эксперименты проводились согласно протоколам, одобренным Институтом по уходу и использованию животных (IACUC) Университета Пенсильвании. Схемы используемых моделей ксенотрансплантатов подробно обсуждаются в разделе результаты. Клетки (NALM-6 или Т-клетки) вводили в 200 мкл PBS при указанной концентрации в хвостовые вены мышей.

Биолюминесцентную визуализацию проводили в камере Xenogen IVIS-200 Spectrum и анализировали с помощью программного обеспечения LivingImage v.4.3.1 (Caliper LifeSciences). Животные были подвергнуты эвтаназии в конце эксперимента или, по мере необходимости, в соответствии с политикой IACUC.

Иммуногистохимия

Подготовили тканевые микрочипы (ТМА) 28 нормальных тканей человека (жировой, надпочечников, аппендикса, мозжечка, шейки матки, толстой кишки, эндометрия, пищевода, жир, сердца, почек, печени, лимфатических узлов, легких, мышц, яичников, поджелудочной железы, парашитовидной железы, плаценты, простаты, слюны, позвоночника, селезенки, желудка, яичника, тимуса, щитовидной железы, миндалин) для оценки экспрессии CD22 (по три повтора) в отсутствие опухоли. Иммуногистохимическое (ИНС) окрашивание тканей фиксированных в формалине и залитых парафином проводили на приборе Leica Bond-III с использованием системы Bond Polymer Refine Detection System. Анти-CD22 антитела (Clone FPC1, Leica PA0249) использовали без разбавления. Обнаружение термоиндуцированного эпитопа осуществляли в течение 20 минут с помощью раствора ER2 (Leica Microsystems AR9640). Изображения получали в цифровом виде, используя Aperio ScanScopeTM.

Получение профилей экспрессии генов.

Анализировали находящуюся в общественном доступе базу данных экспрессии РНК (GeneAtlas U133A, gc), доступную на веб-сайте BioGPS.org, для определения экспрессии CD22. Получали результат для медианной экспрессии CD22 РНК для 75 различных нормальных клеток человека и 7 линий опухолевых клеток (см. Фиг. 39).

Анализ высвобождения 5I-хрома

Для оценки возможной токсичности CART22 в отсутствие опухоли проводили анализ

высвобождения хрома, используя в качестве контроля целевые нормальные ткани человека (CD34+, человеческие нейроны, человеческие нейронные предшественники, кератиноциты) и K562 или NALM-6. Клетки-мишени инкубировали с клетками 51Cr 50 мкКи/0,5×10⁶ в течение 1-2 часов при 37°C. Клетки промывали и высевали по три повтора с клетками-эффекторами в разных отношениях Е:Т. После 4-часовой инкубации аликвоту из каждой лунки помещали на планшет-ридер и сушили в течение ночи. На следующий день выполняли количественное определение высвобождения хрома при помощи счетчика 1450 Microbeta Plus Liquid Scintillation.

Результаты

Таблица 33. Результаты, полученные для доноров и соответствующих экспериментов, проведенных для оценки CART22.

Доноры	Размнож	Дегран.+i.c. цитокины	Пролиф.+Luminex	Гибель	In vivo	Скрининг на токсичн.
1	✓	✓ X2	✓ X2	✓ X2	✓	
2	✓	✓				
3	✓				✓	✓
4	✓					
5	✓				✓	

Для идентификации потенциальных В-ALL мишеней, образцы, полученные от 16 г/р пациентов и 4 пациентов с рецидивом CD19-отрицательного заболевания после CART19 терапии, скринировали методом многопараметрической проточной цитометрии на В-клеточный маркер CD22. CD22 имел высокий и одинаковый уровень экспрессии (> 60%) в бластных клетках у 11/15 г/р ALL пациентов (Фиг.27А). CD22 был положительным у 4/4 пациентов с рецидивом CD19-отрицательного лейкоза, как до (исходный уровень), так и после (рецидив CD19-отр.) (показано 2 пациента) CART19 лечения (фиг.27В). (Стратегия гейтирования: низкий SSC → синглеты → живые → CD45dim).

На Фиг.28 оказана схема конструкций CAR22 с разной ориентацией цепей (от Н до L и от L до Н). Анти-CD22 scFv (m971) оптимизировали по кодонам и клонировали в мышинном CAR19 векторе, содержащем шарнирный CD8, костимулирующий 41-BB и сигнальный CD3-дзета домены. Показана экспрессия CD19, CD22 и изотипного контроля на NALM6 ALL линии клеток в виде среднего значения интенсивности флуоресценции (MFI) (фиг.28В) и антитело-связывающая способность (ABC) (фиг.28С). Результаты, представленные в настоящем описании, показывают, что в NALM-6 клетках уровень экспрессии CD19 выше чем CD22. Однако в большинстве первичных образцов ALL уровни экспрессии CD19 и CD22 являются одинаковыми (см. Фиг. 28А).

Размножали нормальные донорные Т-клетки для получения CART22 и CART19 (вместе с нетрансдуцированными (UTD)). Измеряли время удвоения популяции и объем Т-клеток по дням культивирования. В конце размножения (день 11 в культуре) CART22 и контрольные Т-клетки достигли величины удвоений популяции, равной примерно 4,5 удвоений популяции (PD) без значимого отличия по сравнению с CART19 или UTD клетками (фиг.29А). В день 6 в культуре пиковый объем достиг примерно 450 фл, при этом в последующие дни объем начал уменьшаться, и к моменту сбора и заморозки клеток достиг 300 фл (Фиг. 28В). Значимое отличие по сравнению с CART19 или UTD клетками отсутствовало. Экспрессию CAR на CD4-положительных и CD8-положительных Т-клетках наблюдали на 11-й день размножения методом проточной цитометрии (фиг. 29С). Гейтирование в отношении экспрессии CAR основано на UTD. (Стратегия гейтирования: FSS vs SSC лимфоциты → синглеты → живые → CD3+).

Выполняли анализ дегрануляции CD107a с продуцированием внутрицитоплазматических цитокинов. CART19, CART22 HtoL и LtoH культивировали совместно с различными мишенями (одни, с PMA/IONOMYCIN, MOLM-14 и NALM-6). CART19 и CART22 HtoL показали высокие уровни дегрануляции CD107a, продуцирования IL-2, IFN γ и TNF α при совместном культивировании с ALL клеточной линией (NALM-6), но не при совместном культивировании с отрицательными контролями (Фиг.30). В UTD и CART22 LtoH отсутствовали дегрануляция и продуцирование цитокинов (Фиг.30). (Стратегия гейтирования: FSS vs SSC лимфоциты $\rightarrow$ синглеты $\rightarrow$ живые $\rightarrow$ CD3+).

В анализе гибели клеток с использованием люциферазы клетки CART22 и CART19 HtoL, но не UTD, оказались способными лизировать клетки NALM-6 при совместном культивировании в течение 24 часов (Фиг. 31). Наблюдалась прямая корреляция между цитотоксической активностью и отношениями Е:Т с улучшенным эффектом против лейкемии при Е:Т отношении, равном 2:1 (78% и 75% случаев гибели для CART19 и CART22).

В анализе пролиферации, основанном на использовании CFSE, совместное культивирование CART22 и CART19 с ALL линией клеток NALM-6 в течение 5 дней приводила к значимой пролиферации Т-клеток (94% и 92,9% соответственно). Показаны также контроли (TCM=только среда, PI=PMA/лономицин, MOLM-14) (фиг. 32A). Гистограммы, показывающие динамику разбавления CFSE в CART19 и CART22, показывают, что большинство Т-клеток подвергаются множественным пролиферативным циклам (Фиг. 32B). (Стратегия гейтирования: FSS vs SSC лимфоциты $\rightarrow$ синглеты $\rightarrow$ живые $\rightarrow$ CD3+)

CART22, CART19 и UTD инкубировали в течение 24 часов с различными облученными мишенями (одни, с PMA/лономцин, MOLM-14 и NALM-6). При совместном культивировании с ALL клеточной линией NALM-6 только CART22 и CART19 HtoL были способны высвобождать множество цитокинов (в данном случае показаны IFN γ , IL-2, GM-CSF, TNF α и MIP1b) (Фиг.33).

Клетки CART22, CART19 и UTD инкубировали в течение 4 часов совместно с бластными клетками, полученными от ALL пациентов (CHP-959-101) в исходной точке и после CART19 лечения, когда у пациента развился рецидив CD19-отрицательного заболевания. Измеряли дегрануляцию. Как CART19, так и CART22 были способны к дегрануляции на исходном уровне (когда бластные клетки представляли собой CD19+ и CD22+), но в случае рецидива только CART22 оставались способными к дегрануляции (когда заболевание представляло собой CD19-отр.) (фиг.34A). Дегрануляцию CD107a измеряли в CD8-положительных и CD8-отрицательных CART19 и CART22 эффекторах после инкубации с образцом CHP101 при рецидиве. Только CART22 показал дегрануляцию как в CD8, так и в CD4 Т-клетках (фиг. 34B). (Стратегия гейтирования: FSS vs SSC лимфоциты $\rightarrow$ синглеты $\rightarrow$ живые $\rightarrow$ CD3+).

Эффективность CART22 *in vivo* в отношении NALM-6 оценивали следующим образом: 1 миллион клеток люцифераза+ NALM-6/мышь вводили iv NSG мышам. Через 6 дней оценивали приживление опухоли с помощью биолюминесценции. Затем мышей рандомизировали для введения нетрансдуцированных Т-клеток или разных доз CART22 (от 1,25 до 5 млн. клеток/мышь с 75%-ной экспрессией CAR). Затем мышей обследовали для определения размера опухоли, величины размножения РВ Т-клеток и выживаемости (Фиг.35A). Объем опухоли измеряли по биолюминесценции, и определяли дозозависимый ответ на лейкемию. Мыши, получавшие 5×10^6 CART22 клеток, показали лучший контроль опухоли (Фиг.35B). Мыши, обработанные CART22, показали статистически значимое улучшение общей выживаемости (ОС) по сравнению с мышами, получавшими

UTD-клетки. Для OS также наблюдали значимую корреляцию между более высокой дозой CART22 и лучшей OS (Фиг.35C). Рост Т-клеток *in vivo* контролировали еженедельно путем отбора крови из ретроорбитального синуса. Через неделю после инфузии Т-клеток, мыши, получавшие более высокую дозу CART22, показали более

5 высокий прирост CART (медиана 12 Т-клеток/мкл) (фиг.35D).

CART22 и CART19 к NALM-6 сравнивали *in vivo* следующим образом: 1 миллион клеток люциферазы+ NALM-6/мышь вводили iv NSG мышам. Через 6 дней оценивали приживление опухоли с помощью биолюминесценции. Затем мышей рандомизировали для введения нетрансдуцированных Т-клеток, CART19 или CART22 (с общим

10 количеством клеток 5 миллионов с 75% экспрессией CAR). Затем мышей обследовали для определения размера опухоли, уровня размножения РВ Т-клеток и выживаемости (Фигура.36А). Объем опухоли измеряли по биолюминесценции (BLI), и определяли ответ против лейкемии у мышей, получавших CART22 и CART19, тогда как у UTD мышей болезнь быстро прогрессировала (фиг.36В). Мыши, обработанные CART19,

15 показали более высокую общую выживаемость (OS) по сравнению с CART22, возможно, из-за разного уровня экспрессии мишени в NALM-6 (CD19 >> CD22) (Фиг.36С).

CART22 и CART19 сравнивали *in vivo* в модели первичной ALL. Бластные клетки пациентов с первичным ALL (JH331) пассировали *in vivo* и трансдуцировали люциферазой для отслеживания опухолевой массы. 1 миллион клеток люцифераза+ JH331/мышь

20 вводили iv NSG мышам. Через 14 дней оценивали приживление опухоли с помощью биолюминесценции. Затем мышей рандомизировали для введения нетрансдуцированных Т-клеток, CART19 или CART22 (с общим количеством клеток 5 миллионов с 75% экспрессией CAR). Затем мышей обследовали для определения размера опухоли, величины размножения РВ Т-клеток и выживаемости (Фигура.37А). Объем опухоли

25 измеряли по биолюминесценции (BLI), и определяли ответ против лейкемии у мышей, получавших CART22 и CART19, тогда как у UTD мышей болезнь быстро прогрессировала (фиг.37В).

Готовили тканевые микрочипы для экспрессии CD22 для 28 нормальных тканей человека путем иммуногистохимического окрашивания. Лимфоидные органы оказались

30 положительными в отношении экспрессии CD22 (миндалины, лимфатические узлы, селезенка и тимус) (Фиг.38А). Нелимфоидные органы не показали экспрессию CD22 (Фиг.38В). CD22-положительные резидентные В-клетки наблюдались во многих тканях (Фиг.38С).

Высокий уровень экспрессии РНК CD22 наблюдали в В-клетках, миндалинах и

35 лимфатических узлах, согласно данным экспрессии GeneAtlas U133A. Лимфобластные В-клетки и клетки лейкоза/лимфомы также были высоко положительными (Фиг.39).

Как CART22, так и CART19 клетки, но не UTD-клетки, вызвали лизис ALL линии клеток NALM-6 в анализе высвобождения хрома 51 согласно оценке токсичности CART22 (фиг.40). Цитотоксический эффект CART22 не наблюдался ни в одной

40 нормальной ткани (CD34+, предшественниках нейронов человека или нейронах и кератиноцитах), ни в контроле (клеточная линия K562).

Пример 17. Комбинация анти-CD123 и анти-CD19 CAR Т-клеток для лечения и предотвращения рецидива потери антигена

Хемо-рефрактерный или рецидивный (r/r) В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (В-ALL) связан с плохим прогнозом, но, как было продемонстрировано недавно, он остается чувствительным к иммунной системе. В частности, анти-CD19 Т-клетки с химерным антигенным рецептором (CART19, CTL019) и би-специфические анти-CD19/CD3-антитела (блинатумомаб) генерируют в этой популяции пациентов полный ответ

на беспрецедентном уровне 45-90%. Оба подхода основаны на перенаправлении аутологичных Т-клеток на распознавание клеток, экспрессирующих CD19.

Блинатумомаб используется в непрерывной долгосрочной инфузии биспецифической конструкции, в которой объединены анти-CD19 одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv) с анти-CD3 scFv; в случае CART19, Т-клетки генетически модифицированы для экспрессии анти-CD19 scFv, слитого с сигнальным доменом со встроенным костимулирующим доменом Т-клеточного рецептора. Недавнее исследование показало, что 90% пациентов с r/r B-ALL, получавшие CTL019, достигают полной ремиссии (CR) с общей выживаемостью (OS) 78% через 6 месяцев. Воодушевляющие результаты с CART19 также были получены у пациентов с другими В-клеточными новообразованиями, такими как хроническая лимфоцитарная лейкемия и неходжкинская лимфома.

Однако у подмножества пациентов, получавших CART19 или блинатумомаб, развивается рецидива, и значительная часть этих рецидивов характеризуется потерей CD19. При B-ALL, CD19-отрицательные рецидивы отмечались у 10-20% пациентов после лечения CART19 или блинатумомабом, и это не было описано в исследованиях других методов лечения; в целом примерно 30% рецидивов после блинатумомаба и до 50% после CART19 являются CD19-отрицательными. CD19 является прототипным В-клеточным маркером, который экспрессируется на самых ранних стадиях развития В-клеток до зрелой В-клетки. CD19 играет важную роль в биологии В-клеток, поскольку CD-дефицитные В-клетки демонстрируют избирательный недостаток роста. Таким образом, отсутствие CD19 является очень необычным показателем при B-ALL, и о таких пациентах можно встретить единичные сообщения, относящиеся к эпохе, когда еще отсутствовали мощные иммунотерапевтические методы, направленные на CD19. Возможный механизм потери антигена в настоящее время изучается и, скорее всего, вызван селективным давлением, оказываемым этими мощными анти-CD19 агентами на субклоны лейкемии. Благодаря недавнему одобрению FDA блинатумомаба и предоставлению CTL019 статуса нового лекарственного средства, вероятно, все большее число r/r B-ALL пациентов будет получать лечение этими агентами. Следовательно, необходимы новые эффективные стратегии, позволяющие лечить пациентов, у которых возможно развитие рецидива CD19-отрицательных бластных клеток после CART19 или блинатумомаба. В идеальном случае новый подход позволит не только лечить пациентов с активным рецидивом антигенной потери, но, в случае их использования может заранее предотвратить возможность их возникновения.

Показано, что альфа рецептор интерлейкина-3 (или CD123) участвует в гемопоэзе и, как было показано, экспрессируется в нескольких гематологических новообразованиях, включая острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфоидный лейкоз (ALL), неоплазию плазмцитоподобных дендритных клеток, волосатоклеточный лейкоз и лимфомой Ходжкина. В отличие от поверхностных антигенов, ассоциированных с клеточными линиями, таких как CD33 (миелоидными) или CD19 (В-лимфоидными), CD123 является иерархически экспрессируемым в гемопоэтических клетках-предшественниках, и при AML CD123 экспрессируется в лейкозных стволовых клетках, которые участвуют в резистентности к химиотерапии и развитию рецидива после первоначального лечения. Из-за этих характеристик CD123 вызвал большой интерес в качестве целенаправленной терапии, и было разработано множество агентов, таких как слитый белок IL3-дифтерийный токсин (SL-401, DT388IL3), голые анти-CD123-моноклональные антитела (CSL-360, CSL-362), конъюгаты антитело-лекарственное средство, биспецифические антитела или рекомбинантные конструкции CD3Fv-IL3, а в

последнее время, анти-CD123 Т-клетки с химерным антигенным рецептором. Некоторые из этих подходов в настоящее время проходят проверку в клинических испытаниях, и многие другие будут протестированы в клинике в ближайшие несколько лет.

Нацеливание Т-клеток с химерным антигенным рецептором (CART123) на CD123 может вызвать глубокий и продолжительный ответ на ксенотрансплантаты первичной AML и может установить Т-клеточную память против лейкемии. В данном случае, CD123 экспрессируется при рецидивах при CD19-отрицательном В-ALL, которые развиваются после CD19-направленной терапии, и такие CAR-123 Т-клетки в комбинации с CART19 (CTL019) являются эффективной терапией для лечения и профилактики рецидивов потери антигена в ксенотрансплантатах В-ALL.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клеточные линии и первичные образцы. Клеточные линии были первоначально получены из ATCC (Manassas, VA) (K-562) или DSMZ (Braunschweig, Germany) (MOLM-14 и NALM-6). Все клеточные линии были протестированы на контаминацию

микоплазмой (MycopAler™ Mycoplasma Detection Kit, LT07-318, Lonza, Basel, Switzerland). Для некоторых экспериментов клеточные линии трансдуцировали люциферазой светлячка/eGFP, а затем сортировали, чтобы получить популяцию, положительную на > 99%. Клеточную линию K-562, положительную по люциферазе, также трансдуцировали укороченным CD19 или укороченным CD123 для получения клеточных линий, не экспрессирующих ни один из них, экспрессирующих только CD19 или только CD123. MOLM-14 и K562 использовали в качестве контролей, как указано на соответствующих фигурах. Клеточные линии поддерживали в культуре в средах 1640 RPMI (Gibco, 11875-085, LifeTechnologies, Grand Island, NY) с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS, Gemini, 100-106, West Sacramento, CA) и 50 МЕ/мл пенициллина/стрептомицина (Gibco, LifeTechnologies, 15070-063). Неперсонифицированные образцы человеческого костного мозга (BM) и периферической крови (PB) получали из клиники Университета Пенсильвании/Детской больницы Филадельфии по протоколу институционального наблюдательного совета (IRB), приобретенные в отделе стволовых клеток и ксенотрансплантатов университета Пенсильвании (from the Stem Cells and Xenograft Core of the University of Pennsylvania) или из исследуемых образцов, используемых в текущих клинических испытаниях CTL019 (Translation and Correlative Study Laboratory, at the University of Pennsylvania). Для каждого функционального исследования первичные клетки оттаивали по меньшей мере за 12 ч до проведения эксперимента и держали при 37°C.

In vivo размножение бластных клеток с первичным В-ALL. Методы описаны в D.M. Barrett, A.E. Seif, C. Carpenito, D.T. Teachey, J.D. Fish, C.H. June, S.A. Grupp, G.S. Reid, Noninvasive bioluminescent imaging of primary patient acute lymphoblastic leukemia: a strategy for preclinical modeling. Blood 118, e112-117 (2011).

Гибридизация in situ с флуоресцентной меткой (FISH) и иммуногистохимия. FISH анализ и иммуногистохимию проводили в соответствии со стандартным методом и, как описано. (M. A. Belaud-Rotureau, M. Parrens, P. Dubus, J. C. Garroste, A. de Mascarel, J. P. Merlio, A comparative analysis of FISH, RT-PCR, PCR, and immunohistochemistry for the diagnosis of mantle cell lymphomas. Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc 15, 517-525 (2002)). FISH анализ проводили в соответствии со стандартным методом. Вкратце, собранные ALL клетки суспендировали в фиксаторе (уксусная кислота и метанол), осаждали на слайдах и оставляли для просушки. В гибридизационном буферном растворе применяли двухцветный зонд химерного гена BCR/ABL (Abbott Molecular). Слайды накрывали покровным стеклом, герметизировали

и оставляли внутри камеры HYBrite при 37°C в течение 6 часов. После удаления герметизирующего материала и покровного стекла слайды дважды промывали, промокали, сушили и красили DAPI. Слайды изучали под флуоресцентным микроскопом, при этом в каждом образце оценивали минимум 200 ядер.

5 **Создание конструкций CAR и CAR T-клеток.** Как было описано выше, генерировали мышинный анти-CD19 химерный антигенный рецептор (шарнир CD8, костимулирующий домен 4-1BB и домен сигнализации CD3-дзета). (Milone, et al., Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy 17, 1453-1464 (2009) and Imai, et al., Leukemia 18, 676-684 (2004)). Это та же самая конструкция, которая в настоящее время используется
10 в клинических испытаниях CTL019 в Университете Пенсильвании. Для CAR123 использовали scFv анти-CD123 (конструкция 1172 (SEQ ID NO: 707, как описано в PCT/US2014/017328) и такую же основу конструкции, что и у CAR19. Получение Т-клеток, экспрессирующих CAR, осуществляли, как описано ранее. (Gill, et al., Blood 123, 2343-2354 (2014)). Нормальные донорные CD4 и CD8 Т-клетки или PB-моноклеарные
15 клетки (PBMC) получали из отдела иммунологии человека университета Пенсильвании (the Human Immunology Core of the University of Pennsylvania). Т-клетки высевали в концентрации 1×10^6 /мл с CD4:CD8 отношением, равным 1:1, и размножали в средах X-vivo 15 (Lonza, 04-418Q), дополненных 5% человеческой сывороткой (Gemini, 100-512), пенициллином/стрептомицином (Gibco, 15070063) и Глутамаксом (Gibco, 35050061), с
20 использованием анти-CD3/CD28 микросфер Dynabeads (Life Technologies, 11161D), которые добавляли в день 1 культивирования и удаляли на 6-й день. Т-клетки трансдуцировали лентивирусом на 2-й день. Т-клетки размножали в культуре в течение 8-15 дней и собирали, когда медианный объем клеток составлял менее 300 фл. Затем Т-клетки криоконсервировали в FBS с 10% ДМСО для будущих экспериментов. Перед
25 началом любого эксперимента Т-клетки оттаивали и выдерживали в течение ночи при 37°C.

Многopараметрическая проточная цитометрия. Проточную цитометрию выполняли, как описано ранее (Kenderian, et al., Leukemia, (2015)). Античеловеческие антитела
30 приобретали у Biolegend, eBioscience или Becton Dickinson. Клетки выделяли из *in vitro* культуры или животных, промывали один раз PBS, дополненном 2% фетальной телячьей сывороткой, и окрашивали в течение 15 минут при комнатной температуре. Для количественного определения клеток использовали мкросферы Countbright (Invitrogen) в соответствии с инструкциями производителя. В каждом анализе представляющую
35 интерес популяцию гейтировали по характеристикам прямого и углового рассеяния с последующим синглетным гейтированием, а живые клетки гейтировали, используя Live Dead Aqua (Invitrogen). Для контроля качества использовали гейтировали по времени. Поверхностную экспрессию CAR19 детектировали, как описано ранее, с помощью анти-идиотипного антитела. Обнаружение CAR123 выполняли с помощью козьих анти-мышинных антител (Jackson Laboratories) или CD123-Fc/His (Sino Biologicals) и анти-His-
40 APC (R&D) или PE (AbCam). Проточную цитометрию выполняли на четырех-лазерном цитометре Fortessa-LSR II (Becton-Dickinson) и анализировали с помощью программы FlowJo X 10.0.7r2 (Tree Star).

In vitro анализ функции эффекторных Т-клеток. Дегрануляцию, пролиферацию CFSE, анализы на цитотоксичность и измерение цитокинов выполняли, как описано ранее.
45 (Gill, et al., Blood 123, 2343-2354 (2014) и Kalos, et al., Science translational medicine 3, 95ra73 (2011)).

Анализ дегрануляции. Вкратце, Т-клетки инкубировали с клетками-мишенями в отношении 1:5 в среде для Т-клеток. Анти-CD107a-PECY7 (Biolegend), анти-CD28 (BD

Biosciences), анти-CD49d (BD Biosciences) антитела и моненсин (BD Biosciences) добавляли к совместной культуре. Через 4 часа клетки собирали и окрашивали для определения экспрессии CAR, CD3, CD8 и Live Dead Aqua (Invitrogen). Клетки фиксировали и пермеабелизовали (буферы Fix/Perm, Invitrogen), и затем выполняли внутриклеточное окрашивание для обнаружения множественных цитокинов (IFN, TNF α , IL-2, GM-CSF, MIP1 β).

Оценка пролиферации. Т-клетки промывали и ресуспендировали в количестве 1×10^7 мл в 100 мкл PBS и окрашивали 100 мкл CFSE, 2,5 мкМ (Invitrogen) в течение 5 минут при 37°C. Затем реакцию останавливали добавлением холодной среды, и клетки промывали три раза. Мишени облучали дозой 100 Гр. Т-клетки инкубировали в отношении 1:1 с облученными клетками-мишенями в течение 120 часов, добавляя среду через 24 часа. Затем клетки собирали, окрашивали на обнаружение CD3, CAR и Live Dead aqua (Invitrogen), а микросферы Countbright (Invitrogen) добавляли перед анализом проточной цитометрией для оценки абсолютного количества.

Анализ цитотоксичности. Люцифераза/eGFP+ клеточные линии использовали для анализа цитотоксичности как описано ранее. Вкратце, мишени инкубировали в указанных отношениях с эффекторными Т-клетками в течение 24 часов. Уровень гибели вычисляли методом биолюминесцентной визуализации в камере Xenogen IVIS-200 Spectrum.

Измерение цитокинов. Эффекторные и клетки-мишени инкубировали совместно в отношении 1:1 в среде для Т-клеток в течение 24 часов. Супернатант собирали и анализировали с помощью 30-plex Luminex матрицы (Luminex Corp, FLEXMAP 3D) в соответствии с протоколом производителя (Invitrogen).

Эксперименты на животных. In vivo эксперименты проводили как описано выше. (Kenderian, et al., Leukemia, (2015)). Схемы используемых моделей ксенотрансплантатов подробно обсуждаются при описании релевантных фигур, см. результаты. NOD-SCID- γ -цепь/- (NSG), первоначально полученная из лабораторий Jackson, была приобретена в отделе стволовых клеток и ксенотрансплантатов университета Пенсильвании. Все эксперименты проводились по протоколу (№ 803230), одобренному Институтом по уходу и использованию животных (IACUC), который придерживается Руководства NIH по уходу и использованию лабораторных животных. Клетки (клеточные линии лейкемии или Т-клетки) вводили в 200 мкл PBS при указанной концентрации в хвостовые вены мышей. Биолюминесцентную визуализацию проводили в камере Xenogen IVIS-200 Spectrum и анализировали с помощью программного обеспечения LivingImage v. 4.3.1 (Caliper LifeSciences). Животные были подвергнуты эвтаназии в конце эксперимента или, когда они находились в заранее определенных конечных точках, в соответствии с протоколами IACUC.

Многофотонная микроскопия. Мышей анестезировали и выдерживали при температуре тела 37°C. Выполняли визуализацию костного мозга после удаления скальпа и фиксации черепа. Визализацию выполняли с использованием системы двухфотонной микроскопии Leica SP5 (Leica Microsystems), оснащенной пикосекундным лазером (Coherent). Получение каждого изображения длилось 20 мин, после чего проводилась оценка степени седации мышей. CellTrace Violet, GFP и CellTrace Orange (или TRITC) возбуждали облучением лазером длиной волны 850 нм. Изображения получали, используя 20-кратный водно-иммерсионный объектив. Полученные изображения анализировали с помощью программного обеспечения Volocity (PerkinElmer).

Статистический анализ. Все статистические расчеты выполняли, как показано, с помощью GraphPad Prism 6 для Windows, версия 6.04 (La Jolla, CA). Т-критерий Стьюдента

использовали для сравнения двух групп; в анализе, где сравнивалось несколько групп, использовали односторонний анализ вариантов (ANOVA) с поправкой Холм-Сиды (Holm-Sida) для множественных сравнений. При сравнении нескольких групп в нескольких временных точках/отношениях, использовали непараметрический тест Стьюдента или ANOVA для каждой временной точки/отношения. Кривые выживания сравнивали, используя логарифмический тест. На фигурах звездочки используются для указания р-значений (*= $0,05$, **= $0,01$, ***= $0,001$, ****= $0,0001$), а "ns" означает "незначимый" ($p > 0,05$). Более подробная информация о статистических расчетах для каждого эксперимента приведена в описании фигур.

РЕЗУЛЬТАТЫ

CD123 экспрессируется в B-ALL, лейкозных стволовых клетках и CD19-отрицательных рецидивах.

Чтобы оценить экспрессию CD123 при остром В-клеточном лимфобластном лейкозе, было проанализировано 42 образца, полученных от взрослых и детей, страдающих ALL, в том числе 14 пациентов, принимающих участие в проводимых нами в настоящий момент клинических испытаниях CTL019. Как показано на фиг. 49А, 49В и 49А, CD123 характеризуется высокой и гомогенной экспрессией на поверхности большинства бластных клеток, являясь идеальным кандидатом для целенаправленной терапии. Более того, CD123 также обнаружен в гипотетически лейкоимических стволовых клетках (LSC), идентифицированных как CD34+CD38- (фиг. 49С). Небольшие подмножества CD19-отрицательных бластных клеток можно идентифицировать у некоторых В-ALL пациентов, и эти клетки могут способствовать развитию рецидива потери антигена, если они содержат клетки со злокачественным фенотипом. Чтобы оценить наличие заболевания в CD19-отрицательных подмножествах, CD19-CD123+ клетки были отсортированы из общей популяции В-ALL-положительных хромосом, полученной в Филадельфии (CD45dim, стратегия гейтирования показана на Фиг. 56В). Было обнаружено, что эти клетки являются клональными для транслокации BCR-ABL, хотя и с более низкой частотой, чем CD19+ бластные клетки (Фиг. 49D). Это открытие указывает на то, что нацеливание только CD19 может в некоторых случаях приводить к субклональному рецидиву, обусловленному наличием CD19-CD123+ клеток. Кроме того, этот вывод свидетельствует о том, что нацеливание CD123 может привести к более глубоким ответам за счет устранения LSC и, возможно, CD19-отрицательных лейкоимических клонов.

Наконец, экспрессию CD123 также оценивали в образцах В-ALL пациентов с рецидивом, который развился после CTL019 в связи с потерей CD19. Важно отметить, что в отличие от полной потери CD19, у большинства пациентов сохранялась экспрессия CD123 при рецидиве (фиг. 49Е, 49F и 56С). Эти данные показывают, что CD123 представляет собой идеальный маркер для нацеливания CD19-отрицательных ALL бластных клеток, появляющихся после лечения CART19 или блинатумомом.

Т-клетки с анти-CD123-химерным антигенным рецептором проявляют активность против человеческого В-ALL in vitro и in vivo

Были сгенерированы Т-клетки с анти-CD123-химерным антигенным рецептором (CART123), которые трансформировали и размножали, используя лентивирусы и магнитные анти-CD3/CD28 микросферы. *In vitro* и *in vivo* активность CART123 против В-острого лимфобластного лейкоза оценивали, как раскрыто в настоящем описании.

Использовали В-ALL клеточную линию NALM-6, которая является CD19++ и CD123+ (фиг. 50А и 57А), и образцы первичного В-ALL. Прямое *in vitro* сравнение CART123 и CART19 показало сходные уровни дегрануляции CD107a при культивировании Т-клеток

совместно с NALM-6 или первичным ALL (Фиг. 50B). CART123 также обладали способностью убивать клетки NALM-6 с эффективностью, аналогичной CART19, дозозависимым образом (фиг. 50C). В более продолжительных экспериментах CART123 размножались (Фиг. 50D и 50E) и продуцировали множественные цитокины (Фиг. 50F) при совместном культивировании с NALM-6 или первичным ALL в течение 3-5 дней. Эти результаты показывают, что в отношении множества B-ALL-мишеней CART123 демонстрирует эффективность, эквивалентную эффективности CART-19.

Для подтверждения этих данных в *in vivo* модели была использована модель первичного ALL. В этой модели первичные бластные клетки получали от B-ALL пациентов, пассировали в мышах с NOD-SCID-γ нокаутом (NSG) и трансдуцировали репортерной конструкцией, содержащей eGFP и люциферазу жука-щелкуна (GFP/Luc). Мышам NSG вводили iv GFP/Luc+ бластные клетки первичного ALL (JH331, CD19+, CD123+, сопутствующий фенотип), и после приживления мышей рандомизировали для введения CART19, CART123 или контрольных нетрансдуцированных Т-клеток (UTD). Мыши, обработанные контрольными Т-клетками, быстро заболевали, в то время как у мышей, получавших либо CART19, либо CART123, происходил процесс уничтожения опухоли, и они отличались длительной выживаемостью (фиг. 51A и 51B). CART123 Т-клетки размножились в значительной степени в периферической крови (PB) мышей по сравнению с контрольными Т-клетками и экспрессировали высокие уровни CART123 (фиг. 51C). Антилейкемическая активность CART123 была специфической и была основана на распознавании CD123 на поверхности бластных клеток, но когда мышам прививали CD123-CD19+ лейкемию (AV576), только CART19 демонстрировали активность против лейкемии, в то время как CART123 не оказывали влияния по сравнению с контрольными UTD (фиг. 57B и 57C).

Для выявления возможной корреляции дозы CART123 с противоопухолевой активностью была разработана *in vivo* модель мышей с лейкемией большого размера (использовалась клеточная линия NALM-6). В этой модели стандартные дозы CART123 (2 миллиона клеток CAR+) были не способны уничтожить опухоль. Этим мышам вводили различные дозы CART123 (1,25, 2 и 5 миллионов CAR+ клеток), и наблюдали активность против лейкемии, связанную с дозой (Фиг. 57D).

В новой доклинической модели рецидива потери антигена очень активными оказались CART123, а не CART19.

Для тестирования новых стратегий нацеливания на CD19-отрицательные рецидивы была разработана новая *in vivo* ретровирусная модель рецидива потери антигена. В-клетки, полученные у пациента (CHP101), принимавшего участие в одном из наших клинических испытаний CTL019, собирали в начале исследования (до лечения CTL019), когда заболевание было CD19++ и CD123+, и при рецидиве после лечения CTL019, когда у пациента развилась CD19-отрицательная болезнь (CD123 все еще экспрессировались, фиг. 58A). Затем бластные клетки размножали в мышях NSG и трансдуцировали зеленой люциферазой жука щелкуна (CBG) для исходного заболевания (CD19+) или красной люциферазой жука щелкуна (CBR) для рецидива (CD19-) (см. Раздел "Методы"). Важно отметить, что во время *in vivo* размножения бластные клетки сохраняли маркеры идентификации В-клеток, отличные от CD19 (данные не показаны). В первом эксперименте мышам NSG прививали либо клетки исходного CD19+ заболевания (CBG, зеленый), либо CD19-отрицательного (CBR, красный) лейкоза. Обе группы были рандомизированы для введения CART19 или контрольных Т-клеток (UTD) (Фиг. 52A). Как показано на фиг. 52B, в обеих группах у мышей, обработанных UTD, наблюдали быстрое прогрессирование как исходного, так и рецидивного заболеваний независимо

от экспрессии CD19. И наоборот, в группе мышей, получавших CART19, только мыши, с привитыми клетками исходного заболеванием (CD19-положительные), ответили на лечение CART19, в то время как мыши, с привитыми клетками рецидивного заболевания (CD19-отрицательные), проявляли рефрактерность, что и ожидалось. Этот результат также был воспроизведен в *in vitro* в анализе дегрануляции CD107a (фиг. 58B). Для *in vivo* имитации наличия различных клонов, экспрессирующих CD19 или не имеющих CD19, мышам NSG прививали 1:1 смесью клеток исходного и рецидивного заболеваний; на 8-й день мышам рандомизировали для приема CART19 или контрольных Т-клеток. Размер опухоли определяли с помощью биолюминесцентной визуализации, которая позволяла различать относительный рост *in vivo* между CD19+ (CBG, зеленый)/CD19- (CBR, красный) лейкемией. Как показано на фиг. 52C, у мышам, получавших UTD, обе CD19+ (зеленый) и CD19- (красный) лейкемии, присутствующие на 6-й день, были одинаково увеличены к 11-му дню, тогда как у мышам, получавших CART19, исходное заболевание (зеленый) полностью исчезло, а рецидивная болезнь (красный) прогрессировала.

Эта уникальная модель ксенотрансплантата CD19-отрицательного первичного B-ALL и CART19 нарушения была использована для оценки роли CART123 в лечении рецидивов потери антигена. Первичные CD19-отрицательные бластные клетки (CBR-положительные) вводили мышам NSG (фиг. 52D), и мышам рандомизировали для приема CART19, CART123 или контрольных Т-клеток. CART19 и контрольные Т-клетки показали полное отсутствие противоопухолевой активности, а CART123 привели к полному уничтожению болезни и долгосрочной выживаемости у этих мышам (Фиг. 52E и 52F). Действительно, в доклинической модели первичного B-ALL, резистентного к CART19, новый CART123 способен искоренить болезнь и обеспечить долгосрочную выживаемость.

Чтобы понять дифференцированное поведение CART19 и CART123 в этой модели *in vivo* на уровне одной клетки, была проведена серия экспериментов путем инъекции смеси дифференциально меченных CART19 (CellTrace Violet, синий) и CART123 (CellTracker оранжевый или TRITC, красный) мышам, несущим CD19-положительные первичные бластные клетки (GFP) или CD19-отрицательные рецидивные бластные клетки (GFP), и путем отслеживания их поведения с использованием витальной 2-фотонной микроскопии мозга в районе свода черепа примерно через 24 часа после инъекции (схема эксперимента, Фиг. 53A). Эти исследования показали, что CART19 и CART123 мигрируют в участки мозга, содержащие лейкемию, и что распознавание CART-клетками родственного антигена коррелирует с остановкой подвижности. В частности, в отношении мышам, привитых исходной CD19+CD123+ лейкемией, было установлено, что развитие 62,9% +/- 3,8 CART19 и 81,1% +/- 1,2 CART123 были остановлены формами с морфологией, близкой к бластным клеткам, тогда как у мышам, привитых рецидивной CD19-CD123+ лейкемией, только клетки CART123 остановились рядом с опухолевыми клетками (CART123 80,9% +/- 5,1 против CART19 12,4% +/- 2,2) (фиг. 53B и 53C). Эти данные показывают, что в CD19-отрицательном рецидивном ALL только CART123 способны продуцировать синапсы с клетками лейкемии (GFP) и, таким образом, уменьшать их подвижность, тогда как клетки CART19 продолжали самовоспроизводиться и перемещаться в окружающей среде, не распознавая лейкемические бластные клетки.

Комбинация CART123 и CART19 способна предотвращать CD19-отрицательные рецидивы

CART123 оказался эффективным при лечении CD19-отрицательных рецидивов,

возникающих после лечения CD19, в доклинической модели резистентности к CART19. Однако комбинаторный подход позволяет лечить активное CD19-положительное заболевание, одновременно предотвращая развитие рецидивов потери антигена. Для проверки этой гипотезы, была смоделирована возникающая клиническая проблема, связанная с В-ALL, позволяющая избежать появления CD19-отрицательных результатов, путем инфицирования мышей NSG одновременно первичным CD19- и CD19+ заболеванием. Затем мышей рандомизировали для приема контрольных Т-клеток (UTD), CART19 или комбинации CART19 и CART123 в одной той же общей дозе Т-клеток (Фиг. 54А). Как показано на Фиг. 54В, у мышей, получавших контрольные Т-клетки, наблюдалось прогрессирование обоих клонов лейкемии, а у CART19 наблюдалась быстрое прогрессирование, главным образом, CD19-отр. (красный) болезни. Напротив, у мышей, получавших комбинацию CART123 и CART19, наблюдали исчезновение болезни и улучшение общей выживаемости, как показано на Фиг. 54С. Анализ мышей, умерщвленных в конце эксперимента, не показал никаких признаков наличия остаточного лейкоза в объединенном пуле CAR Т-клеток. Напротив, у мышей с прогрессирующим заболеванием после монотерапии CART19 сохранился ожидаемый CD19-отрицательный фенотип (Фиг. 54D).

Наконец, Т-клетки трансдуцировали двумя лентивирусами, один из которых нес CAR19, а другой - CAR123, с тем, чтобы разработать CART, способный активироваться как CD19, так и CD123. Как показано на Фиг. 55А, были обнаружены четыре различных трансдуцированных подмножества Т-клеток: Т-клетки, отрицательные как по CAR19, так и CAR123; положительные только по CAR19; положительный только по CAR123; и положительные как по CAR19, так и по CAR123. Эти четыре подмножества были отсортированы, а их функциональность и специфичность были протестированы относительно K562-WT, K562 CD19+ или K562 CD123+. На Фиг. 55В показаны результаты анализа дегрануляции CD107a, где отдельные положительные подмножества реагируют на свою специфическую мишень, тогда как только двойная положительная популяция способна к дегрануляции в присутствии K562, экспрессирующих как CD19, так и CD123. Кроме того, CART клетки с двойной стимуляцией проявляли более сильную цитотоксичность против двойной положительной мишени по сравнению с эквивалентным количеством CART клеток с одной стимуляцией, что указывает на потенциальное увеличение эффективности в случае использования CAR, который запускается двумя различными антигенами (фиг. 55С).

ОБСУЖДЕНИЕ

CD19 направленная иммунотерапия меняет парадигму лечения рецидивного и рефрактерного острого лимфобластного лейкоза. Пациенты, у которых раньше был плохой результат, теперь имеют реальную возможность получения полного ответа и достижения долговременной ремиссии. Однако, как показано, в некоторых обстоятельствах для лечения лейкемии другими формами направленной терапии, клетки лейкемии способны развить мутации, приводящие к потере антигена, в результате чего развиваются резистентность и рецидив. В случае CART19 наблюдались две основные закономерности развития рецидивов. Пациенты с ранней потерей CART19 из-за их неспособности к персистенции подвергаются риску рецидива исходного клона; действительно, анализ минимального остаточного заболевания показывает, что для полного искоренения злокачественных новообразований может потребоваться от 1 до 6 месяцев продолжительной активности CART. Напротив, около 50% рецидивов происходит, несмотря на персистенцию CART19, которые характеризуются появлением CD19-отрицательного лейкоза. Последнее наблюдение подразумевает

сильное избирательное давление со стороны CART19. Примечательным оказалось то, что CD19-отрицательные рецидивы также наблюдались после терапии блинатумомабом, хотя они представляют меньшинство в случае рецидива после такой, по-видимому, менее эффективной терапии. Существует несколько потенциальных механизмов развития CD19-отрицательного заболевания. Одним из них является выбор и относительное преимущество в выживаемости CD19-отрицательных клонов, которые присутствовали в исходном состоянии в очень низких количествах, и они изначально считались наиболее вероятным фактором, приводящим к CD19-отрицательным рецидивам. Совсем недавно стали считать важными другие механизмы, такие как дисрегуляция сплайсинга CD19.

В настоящей заявке впервые показано, что редко встречающиеся CD19-ve бластные клетки при B-ALL могут содержать характерные цитогенетические аномалии, обнаруживаемые в более распространенных CD19-положительных лейкоэмических бластных клетках, подтверждая это как потенциальный механизм развития CD19-отрицательного рецидива. Нами были подтверждены эти данные, путем демонстрации того, что CD123+ CD19-ve-бластные клетки можно трансплантировать иммунодефицитным мышам, что указывает на то, что CD123 может быть маркером лейкоэмических стволовых клеток в B-ALL, также как и в AML.

Целью этого исследования было определение новых стратегий лечения пациентов с рецидивом потери антигена после CD19-направленной терапии. CD123 имел высокий уровень экспрессии в большинстве B-ALL, и, в частности, CD123 продолжает экспрессироваться при рецидивах CD19-отрицательного заболевания. Было продемонстрировано наличие клональных лейкоэмических клеток в CD19-CD123+ популяции, указывающее на то, что нацеливание CD123 в комбинации с CART19 может увеличить вероятность уничтожения субклонов, которые могут пролифировать из-за избирательного преимущества под давлением CART19. CD123 ранее был проверен как маркер лейкоэмической стволовой клетки в AML. В настоящем описании было показано, что CD123 экспрессируется в иммунофенотипически определяемой лейкоэмической стволовой клетке (LSC) в ALL, повышая вероятность того, что нацеливание CD123 на LSC может способствовать уничтожению ALL.

Для изучения роли CART 123 в рецидивах потери антигена была разработана новая модель ксенотрансплантата CD19-отрицательных рецидивов на основе первичных бластных клеток, полученных от пациента с B-ALL (CHP101), принимавшего участие в одном из испытаний CTL019, проводимых в университете Пенсильвании/Детской Больницы в Филадельфии (University of Pennsylvania/Children's Hospital of Philadelphia). Этот пациент на исходном уровне имел классический CD19+CD123+ фенотип, но затем после лечения CART19 у него развился рецидив CD19-CD123+ заболевания. Используя эту модель, было продемонстрировано, что CART123 может искоренить рецидивное заболевание, и в комбинации с CART19 может предотвратить развитие рецидива у реципиента. Это была первая демонстрация двойной комбинации CART в клинически значимой модели с участием пациента. Кроме того, с помощью витальной визуализации было показано, что CART клетки попадают в костный мозг менее чем через 24 часа после внутривенной инъекции, находят свою мишень и замедляются для взаимодействия с узнаваемыми антигенсодержащими клетками. Также было показано, что двойная сигнализация CART123/19 была более эффективной, чем только CART или пул обоих CAR, согласно ранее опубликованным результатам.

Ранее в доклинических испытаниях была показана эффективность анти-CD123-химерного антигенного рецептора для лечения острого миелоидного лейкоза. CART123 вызывают гемопоэтическую токсичность за счет распознавания CD123 на

гемопозитических стволовых клетках и клетках-предшественниках, что является потенциально серьезной проблемой для клинической трансплантации, поскольку выраженная токсичность стволовых клеток может привести к постоянной миелоабляции. Было высказано предположение, что для минимизации гемопозитической токсичности новая конструкция, которая активирует Т-клетки только при совместном взаимодействии CD19 и CD123, может при этом также устранить такую гемопозитическую токсичность. В этом исследовании было обнаружено, что клетки CART, получающие активирующий сигнал от распознавания CD19 и стимулирующий сигнал от распознавания CD123, могут убить клетки В-ALL, а также избежать развития выраженной гемопозитической токсичности, которая была описана выше. Хотя эта концепция использования искусственной системы CD19/PSMA распознавания ранее была опубликована, эта клинически значимая конструкция представляет собой значительный прогресс в данной области с относительно четким способом ее внедрения в клиническую практику. Примечательно, что, хотя такая двойная конструкция CAR, вероятно, будет связана с пониженной токсичностью, она может оставить нерешенной проблему рецидива потери антигена, путем внесения большего, а не меньшего количества ограничений на распознавание CAR. Однако, если нацеливание CD123 успешно уничтожает ALL стволовые клетки, этот подход может быть как безопасным, так и эффективным.

Таким образом, в настоящем описании продемонстрирована новая и эффективная стратегия лечения В-ALL путем нацеливания на CD123. Этот подход особенно привлекателен, так как CD123 экспрессируется в редких CD19-отрицательных злокачественных клетках у некоторых пациентов с В-ALL и сохраняется при рецидивах потери антигена, происходящих после иммунотерапии CD19. Более того, комбинация CART19 с CART123 может предотвратить появление CD19-отрицательных рецидивов.

Пример 18. Низкая доза RAD001 стимулирует пролиферацию CART в модели культуры клеток

Влияние низких доз RAD001 на *in vitro* пролиферацию CAR Т-клеток оценивали путем культивирования Т-клеток, экспрессирующих CAR, вместе с клетками-мишенями в присутствии различных концентраций RAD001.

Материалы и методы

Генерация CAR-трансформированных Т-клеток

Для получения геномного материала, упакованного в VSVg псевдотипированные лентивирусные частицы использовали лентивирусный вектор переноса гуманизированного анти-человеческий CD19 CAR (huCART19). Аминокислотная и нуклеотидная последовательности гуманизированного анти-человеческого CD19 CAR (huCART19) представляет собой CAR 1, ID 104875, описанный в публикации PCT, WO 2014/153270, поданной 15 марта 2014 года, и представлен в SEQ ID NO. 85 и 31.

ДНК лентивирусного вектора переноса смешивали с тремя компонентами упаковки VSVg env, gag/pol и rev в комбинации с реагентом липофектаминоном для трансфекции клеток Lenti-X 293T. Среду заменяли через 24 часа и 30 часов после чего, среды, содержащие вирус, собирали, фильтровали и хранили при -80°C. CART генерировали путем трансдукции свежих или замороженных наивных Т-клеток, полученных отрицательной магнитной селекцией здоровой донорской крови, или лейкопака. Т-клетки активировали путем инкубации с анти-CD3/анти-CD28-микросферами в течение 24 ч, после чего в культуры добавляли вирусный супернатант или концентрированный вирус (MOI=2 или 10, соответственно). Модифицированные Т-клетки оставляли для размножения в течение примерно 10 дней. Процент трансдуцированных клеток (экспрессирование CAR на поверхности клетки) и уровень экспрессии CAR

(относительная интенсивность флуоресценции, Geo Mean) определяли методом проточной цитометрии между днями 7 и 9. Комбинация замедления темпа роста и размера Т-клеток, приближающегося к ~ 350 фл, использовали в качестве индикатора состояния Т-клеток, при котором их следовало подвергнуть криоконсервации для последующего анализа.

5 Оценка пролиферации CART

Для оценки функциональности CART Т-клетки оттаивали и подсчитывали, а жизнеспособность оценивали с помощью Cellometer. Количество CAR-положительных клеток в каждой культуре нормализовали относительно нетрансдуцированных Т-клеток (UTD). Влияние RAD001 на CART оценивали в титрах с RAD001, начиная с 50 нМ.

10 Целевая клеточная линия, использованная во всех экспериментах по совместному культивированию, представляла собой NALM6 (Nalm-6), клеточную линию острого лимфобластного лейкоза (ALL) человека, экспрессирующую CD19 и трансдуцированную для экспрессии люциферазы.

15 Для измерения пролиферации CART Т-клетки культивировали с клетками-мишенями в отношении 1:1. Анализ проводили в течение 4 дней, когда клетки окрашивали для определения экспрессии CD3, CD4, CD8 и CAR. Количество Т-клеток оценивали методом проточной цитометрии с использованием счетных микросфер в качестве стандарта.

Результаты

20 Пролиферативную способность CART клеток тестировали в 4-дневном анализе совместного культивирования. Количество CAR-положительных CD3-положительных Т-клеток (темных полос) и общее количество CD3-положительных Т-клеток (светлых полос) оценивали после культивирования CAR-трансдуцированных и нетрансдуцированных Т-клеток с NALM6 (Nalm-6) (фиг. 59). huCART19 клетки размножались при культивировании в присутствии менее 0,016 нМ RAD001 и, в меньшей

25 степени, при более высоких концентрациях этого соединения. Важно отметить, что как при концентрации 0,0032, так и 0,016 нМ RAD001 пролиферация была выше, чем без добавления RAD001. Нетрансдуцированные Т-клетки (UTD) не показали обнаружимого размножения.

Пример 19: Низкая доза RAD001 стимулирует размножение CART *in vivo*

30 В этом примере оценивается способность huCAR19 клеток размножаться *in vivo* при различных концентрациях RAD001.

Материалы и методы:

35 NALM6-luc-клетки: клеточная линия острого лимфобластного лейкоза человека (NALM6) получали из периферической крови пациента с рецидивным ALL. Затем клетки помечали люциферазой светлячка. Эти суспензионные клетки выращивали в RPMI, дополненной 10% инактивированной теплой фетальной бычьей сывороткой.

Мыши: 6-недельных мышей NSG (NOD.Cg-PrkdcscidIl2rgtm1Wjl/SzJ) получали из лаборатории Jackson (инв. номер 005557).

40 Имплантация опухолей: клетки NALM6-luc выращивали и размножали *in vitro* в RPMI, дополненной 10% инактивированной теплой фетальной бычьей сывороткой. Затем клетки переносили в 15 мл коническую пробирку и дважды промывали холодным стерильным PBS. После этого клетки NALM6-luc подсчитывали и ресуспендировали в концентрации 10×10^6 клеток на миллилитр PBS. Клетки помещали на лед и сразу (в течение одного часа) имплантировали мышам. Клетки NALM6-luc вводили внутривенно

45 через хвостовую вену в объеме 100 мкл, в общей сложности 1×10^6 клеток на мышь.

Дозирование CAR Т-клеток: мышам вводили 5×10^6 CAR Т-клеток через 7 дней после имплантации опухоли. Клетки частично оттаивали в водяной бане при 37 градусах

Цельсия, а затем полностью оттаивали добавлением в пробирку, содержащую клетки, 1 мл холодного стерильного PBS. Размороженные клетки переносили в 15 мл пробирку Falcon и доводили до конечного объема, равного 10 мл, используя PBS. Клетки промывали дважды при 1000 об/мин каждый раз по 10 минут, а затем подсчитывали в
 5 гемоцитометре. Затем Т-клетки ресуспендировали в концентрации 50×10^6 CAR Т-клеток на мл холодного PBS и выдерживали на льду до введения мышам. Мышам инъецировали внутривенно через хвостовую вену 100 мкл CAR Т-клеток в дозе 5×10^6 CAR Т-клеток на мышь. Группы мышей, по 8 мышей на группу, обрабатывали либо 100 мкл только PBS (PBS), либо гуманизированными CD19 CAR Т-клетками.

10 **Дозирование RAD001:** Готовили концентрированную микроэмульсию 50 мг, равную 1 мг RAD001, которую затем, в момент введения дозы, ресуспендировали в D5W (5% декстроза в воде). Мышам ежедневно вводили перорально, через желудочный зонд, 200 мкл требуемые дозы RAD001.

15 **ПК анализ:** Мышам ежедневно вводили RAD001, начиная с дня 7 после имплантации опухоли. Деление групп по дозам было следующим: 0,3 мг/кг, 1 мг/кг, 3 мг/кг и 10 мг/кг. У мышей брали кровь для ПК анализа в дни 0 и 14 после первой и последней дозы RAD001 в следующие моменты времени: через 15 минут, 30 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 8 часов, 12 часов и 24 часа.

20 **Результаты:**

У мышей NSG с опухолями NALM6-luc оценивали размножение и фармакокинетические параметры RAD001. Ежедневное пероральное введение только RAD001 не оказало влияния на рост опухолей NALM6-luc (Фиг. 60).

25 Фармакокинетический анализ RAD001 показывает, что его уровень в крови у мышей с опухолью является достаточно стабильным (фиг. 61A и 61B). Результаты ПК анализа как в день 0, так и в день 14, показывают, что концентрации RAD001 в крови выше на 10 нм даже через 24 часа после введения самой низкой дозы (0,3 мг/кг).

Исходя из этих доз, huCAR19 CAR Т-клетки вводили с RAD001 и без него для определения пролиферативной способности этих клеток. Наибольшая доза была равна
 30 3 мг/кг в расчете на уровни RAD001 в крови через 24 часа после введения дозы. Поскольку концентрация RAD001 была выше 10 нм через 24 часа после введения конечной дозы RAD001, в исследовании *in vivo* с CAR Т-клетками использовали несколько более низкие дозы RAD001. CAR Т-клетки вводили IV за день до начала ежедневного перорального приема RAD001. Размножение Т-клеток у мышей
 35 отслеживали с помощью FACS.

Самые низкие дозы RAD001 показали усиленную пролиферацию CAR Т-клеток (фиг. 62A и 62B). Эта усиленная пролиферация является более очевидной и длительной в случае CD4+ CAR Т-клеток, чем в случае CD8+ CAR Т-клеток. Однако в случае CD8+ CAR Т-клеток усиленная пролиферация может наблюдаться в ранние моменты времени
 40 после введения дозы CAR Т-клеток.

Пример 20. У некоторых пациентов с первичной DLBCL присутствуют CD3+/PD1+ двойные положительные раковые клетки

Несмотря на то, что в последнее время в области иммунотерапии рака появились прогрессивные подходы с использованием модифицированных Т-клеток с химерными
 45 антигенными рецепторами (CAR) и ингибиторов контрольных точек, расширенные инструменты для изучения терапевтических механизмов их комбинации не являются широко доступными. Для решения этой растущей потребности была разработана платформа для флуоресцентной иммуногистохимии, обеспечивающая надежную количественную оценку, с использованием технологии мультиплексирования AQUA

(автоматизированный количественный анализ) для оценки экспрессии ингибитора контрольной точки, определения количества CAR T-клеток и определения взаимодействия между опухолевыми клетками и иммунными клетками с помощью новых алгоритмов совместной локализации. Полезность этого метода была охарактеризована как в доклинических, так и в клинических модельных системах. В иммунодефицитной мышинной модели В-клеточной лимфомы оценивали направленность CAR T-клеток на злокачественные В-клетки в органах с первичной лимфоидной опухолью. Был определен фенотип и функциональный статус CAR T-клеток с помощью мультиплексного анализа экспрессии CD4, CD8, PD1 и FOXP3. Кроме того, для обеспечения комбинированной иммунотерапии диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL) в клинических условиях была изучена распространенность адаптивных механизмов иммунной резистентности в виде экспрессии PD1 и PD-L1 в компартментах иммунных и опухолевых клеток посредством использования ориентиров, созданных путем цитоплазматического и ядерного окрашивания как в первичных, так и вторичных образцах биопсии у пациентов с DLBCL (n=63). Для подтверждения отбора пациентов для CAR испытаний экспрессию и распространенность соответствующих опухолевых антигенов, которые нельзя было воспроизвести традиционными методами, определяли количественно, чтобы получить объективные точки отсечки. Эти количественные мультиплексированные ИНС методы для оптимального выбора пациентов могут быть использованы в будущих исследованиях комбинированной иммунотерапии.

Подготовку проб, визуализацию и анализ изображений выполняли для образцов ткани с DLBCL, полученных от пациентов с первичной DLBCL (n=49) и вторичной DLBCL (15).

Подготовка образцов. Образцы ткани фиксированные в формалине и залитые парафином (FFPE) были депарафинизированы. Затем перед инкубацией в дистиллированной воде слайды повторно гидратировали в несколько этапов промывки ксилолом и спиртом. Затем осуществляли индуцируемую нагреванием демаскировку антигена в условиях повышенного давления и температуры, оставляли охлаждаться и переносили в трис-забуференный физиологический раствор. Затем выполняли окрашивание, состоящее из следующих этапов. Во-первых, эндогенную пероксидазу блокировали с последующей инкубацией в растворе блокирующем белок для уменьшения окрашивания неспецифических антител. Затем слайды окрашивали мышинным анти-PD1 первичным антителом. После этого слайды промывали перед инкубацией со вторичным анти-мышинным HRP антителом. Слайды промывали и затем окрашивали PD-1, используя TSA+ Cy® 5 (Perkin Elmer). Первичные и вторичные реагенты антител удаляли, используя микроволновую печь. Слайды снова промывали перед окрашиванием кроличьим анти-CD3-первичным антителом. Слайды промывали, а затем инкубировали с коктейлем анти-кроличьего HRP антитела, а также 4',6-диамидино-2-фенилиндолом (DAPI). Слайды промывали, затем окрашивали CD3, используя TSA-Cy® 3 (Perkin Elmer). Слайды промывали в последний раз перед их покрытием покровным стеклом с использованием среды "Mounting media" и оставляли для просушки в течение ночи при комнатной температуре.

Визуализация и анализ образцов. После этого получали флуоресцентные изображения с помощью интеллектуальной системы анализа слайдов Vectra 2 с использованием программного обеспечения Vectra версии 2.0.8 (Perkin Elmer). Сначала получали монохромное изображение слайда с 4-кратным увеличением с использованием DAPI. Автоматический алгоритм (разработанный с использованием inForm) использовался для идентификации областей слайда, содержащих ткань.

Области слайда, идентифицированные как содержащие ткань, отображали с 4-х кратным увеличением для каналов, связанных с DAPI (синий), Cy®3 (зеленый) и Cy®5 (красный) для создания RGB изображений. Эти 4-х кратно увеличенные изображения обрабатывали с помощью алгоритма автоматизированного обогащения (разработанного с использованием inForm) в поле зрения селектора для определения и ранжирования возможных 20-кратных полей увеличения в соответствии с самой высокой экспрессией Cy®3.

Лучшие 40 полей зрения отображали с 20х увеличением по длинам волн DAPI, Cy®3 и Cy®5. Сырые изображения проверяли на приемлемость, а изображения, которые были не в фокусе, без опухолевых клеток, в сильной степени некротическими или содержали высокий уровень сигнала флуоресценции, не связанного с ожидаемой локализацией антител (т.е., фоновое окрашивание), были отбракованы до анализа. Принятые изображения обрабатывали с помощью AQUAduct (Perkin Elmer), где каждый флуорофор спектрально делили при помощи спектрального разделителя в отдельные каналы и сохранялся в виде отдельного файла.

Обработанные файлы дополнительно анализировали с помощью AQUAnalysis™ или, используя полностью автоматизированный процесс с помощью AQUAserve™. Каждое изображение DAPI обрабатывали в устройстве для маскирования клеток для идентификации всех ядер на этом изображении, а затем растягивали на 2 пикселя, чтобы получить приблизительный размер полной клетки. Эта полученная маска представляла все клетки внутри этого изображения. Каждое изображение Cy®5 обрабатывали путем маскирования биомаркеров, чтобы создать двоичную маску всех клеток, которые являются PD-1-положительными. Каждое изображение Cy®3 обрабатывали при помощи устройства для маскирования биомаркера, чтобы создать двоичную маску всех клеток, которые являются CD3-положительными. Двоичные маски для всех PD-1-положительных и CD3-положительных клеток объединяли для создания бинарной маски всех клеток, которые являются двойными положительными в отношении PD-1 и CD3. Процент положительности биомаркера (PBP) для всех CD3-клеток, экспрессирующих PD-1, получали при помощи устройства для вычисления положительности, путем деления общей площади, измеренной в пикселях и определяемой устройством для оценки площади, на маску всех PD-1-положительных опухолевых клеток с общей площадью маски всех CD3-положительных клеток, измеренной в пикселях и определяемой устройством для оценки площади. Репрезентативные значения PBP для всех CD3-положительных клеток, экспрессирующих PD-1 в образцах первичного и вторичного DLBCL человека, показаны на Фиг. 63. Состояние CD3 и PD-1 показало, что частота распространенности CD3+/PD-1+ клеток в первичной форме выше, чем во вторичной DLBCL, что обеспечивает возможность отбора пациента для монотерапии или комбинированного лечения.

Был проведен аналогичный эксперимент, в котором PD-L1 был обнаружен с использованием кроличьего первичного анти-PDL1 антитела и TSA+ Cy5 (Perkin Elmer) в образцах DLBCL ткани у людей-пациентов с первичной DLBCL. PD1 и CD3 также были обнаружены в одних и тех же образцах. Эксперимент показал, что микроокружение опухолей содержит клетки, которые экспрессируют PD1, CD3 и PDL1. В этом эксперименте также была идентифицирована субпопуляция клеток, которая является CD3+PD1+ (данные не показаны). Эти результаты подтверждают модель, согласно которой микроокружение опухоли стимулирует иммунные супрессорные клетки, на которые могут быть нацелены агенты, специфичные к PD1+ или PD-L1+ клеткам.

Пример 21: Взаимоисключающая экспрессия CD19 и PD-L1 в образцах, содержащих

DLBCL клетки

Подготовка образцов. Образцы ткани фиксированные в формалине и залитые парафином (FFPE) были депарафинизированы. Затем перед инкубацией в дистиллированной воде слайды повторно гидратировали в несколько этапов промывки ксилолом и спиртом. Затем осуществляли индуцируемую нагреванием демаскировку антигена в условиях повышенного давления и температуры, оставляли охлаждаться и переносили в трис-забуференный физиологический раствор. Затем выполняли окрашивание, состоящее из следующих этапов. Во-первых, эндогенную пероксидазу блокировали с последующей инкубацией в растворе блокирующем белок для уменьшения окрашивания неспецифических антител. Затем слайды окрашивали с помощью кроличьего анти-PD1 первичного антитела. После этого слайды промывали перед инкубацией с анти-кроличьим HRP вторичным антителом. Слайды промывали, и после окрашивания PDL1 детектировали с помощью TSA-Cy® 3 (Perkin Elmer). Первичные и вторичные реагенты антител удаляли, используя микроволновую печь. Слайды снова промывали перед окрашиванием мышинным анти-CD19-первичным антителом. Слайды промывали, а затем инкубировали с коктейлем анти-мышинных HRP вторичных антител с 4',6-диамидино-2-фенилиндолом (DAPI). Слайды промывали, а затем окрашивали CD19, используя TSA-Cy® 5 (Perkin Elmer). Слайды промывали в последний раз перед их покрытием покровным стеклом с использованием среды "Mounting media" и оставляли для просушки в течение ночи при комнатной температуре.

Визуализация и анализ образцов. После этого получали флуоресцентные изображения с помощью интеллектуальной системы анализа слайдов Vectra 2 с использованием программного обеспечения Vectra версии 2.0.8 (Perkin Elmer). Сначала получали монохромное изображение слайда с 4-кратным увеличением с использованием DAPI. Автоматический алгоритм (разработанный с использованием inForm) использовался для идентификации областей слайда, содержащих ткань.

Области слайда, идентифицированные как содержащие ткань, отображали с 4-х кратным увеличением для каналов, связанных с DAPI (синий), Cy®3 (зеленый) и Cy®5 (красный) для создания RGB изображений. Эти изображения с 4-х кратным увеличением обрабатывали с использованием алгоритма автоматизированного обогащения (разработанного с использованием inForm) в поле зрения селектора для определения и ранжирования возможных 20-кратных полей увеличения в соответствии с самой высокой экспрессией Cy® 3.

Лучшие 40 полей зрения отображали с 20х увеличением по длинам волн DAPI, Cy®3 и Cy® 5. Сырые изображения проверяли на приемлемость, а изображения, которые были не в фокусе, без опухолевых клеток, в сильной степени некротическими или содержали высокий уровень сигнала флуоресценции, не связанного с ожидаемой локализацией антител (т.е., фоновое окрашивание), были отбракованы до анализа. Принятые изображения обрабатывали с помощью AQUAduct (Perkin Elmer), где каждый флуорофор спектрально не смешивался благодаря спектральному устройству, не позволяющему смешиванию, в отдельных каналах и сохраняли в виде отдельного файла.

Обработанные файлы дополнительно анализировали с помощью AQUAnalysis™ или, используя полностью автоматизированный процесс с помощью AQUAServe™, как описано в приведенном выше примере.

Репрезентативные значения PBP для всех CD19-положительных и PD-L1-положительных клеток в образцах первичной и вторичной DLBCL человека показаны на Фиг. 64. Уровень экспрессии CD19 и PDL1 варьировал в образцах DLBCL. Экспрессия CD19 и PDL1 имеет тенденцию к взаимоисключению, т.е., в целом, данная клетка

экспрессирует либо CD19, либо PD-L1, но не оба. Не ограничиваясь теорией, это может быть связано с тем, что CD19 экспрессируется в опухолевых клетках DLBCL, тогда как PD-L1 экспрессируется в неопухолевых клетках, например клетках, которые поддерживают микроокружение опухоли. Это наблюдение предполагает, что комбинированная терапия ингибитора CD19 (например, клетка, экспрессирующая CD19 CAR) и ингибитор передачи сигналов PD-L1 могут быть полезными для нацеливания на эти две популяции клеток.

Аналогичный эксперимент проводили, например, для демонстрации возможности проведения AQUA анализа для отслеживания эффективности CART19. В этом исследовании отслеживали нуклеиновую кислоту CD19, CD3 и CART19 в образцах, содержащих линии клеток смешанные с CART19+ Jurkat клетками и CD19+ REN клетками. Обнаружение CD19 и CD3-белков выполняли с помощью антител, а обнаружение CART19 осуществляли с помощью РНК зонда против 3'-UTR нуклеиновой кислоты CAR. Эксперимент показал, что образцы клеточной линии содержат клетки, которые экспрессируют CD19, CD3 и CART19 (данные не показаны). Эксперимент также показал, что образцы клеточной линии содержат субпопуляцию клеток, которая является CD3+ /CART19+ (данные не показаны). Проводили анализ близости, который показал, что CART19 клетки находятся физически близко к CD19+ клеткам (данные не показаны). Эти эксперименты подтверждают модель, согласно которой CD3+ CART19 клетки проникают в микроокружение опухоли, содержащей CD19+ клетки, и физическое местоположение CD19 и CART19 клеток можно использовать для улучшения эффективности CART19 терапии.

Пример 22. Бицистронная экспрессия CAR

В этом примере сравнивали эффективность двух типов клеточных популяций. В первой популяции клеток, называемой "объединенной", каждая клетка экспрессирует один CAR. Первое множество клеток трансдуцировали с помощью CD19 CAR, второе множество клеток трансдуцировали CD22 CAR или CD123 CAR, а затем эти два множества клеток объединяли. Во втором типе популяции клеток множество клеток трансдуцировали бицистронным вектором, экспрессирующим CD19 CAR, и вторым CAR с тем, чтобы большинство или все клетки экспрессировали обе конструкции. В некоторых экспериментах второй CAR был CD22 CAR, а в других - CD123 CAR. Эти популяции клеток показаны на фиг. 65.

Две новые конструкции, изображенные на фиг. 66, создавали с помощью системы P2A для экспрессии двух полноразмерных CAR в одной и той же Т-клетке, используя один бицистронный лентивирусный вектор. Т-клетки размножали в соответствии со стандартным протоколом и трансдуцировали с помощью одного лентивируса, несущего как CAR19, так и CAR123 (множественность инфекции, MOI=3). Аналогичную трансдукцию проводили для CAR19 и CAR22 в одной и той же популяции Т-клеток, полученной с помощью описанного бицистронного лентивирусного вектора. На Фиг. 67 показана ко-экспрессия CD19 и CD22 CAR. Могут быть распознаны разные популяции, основанные на специфической экспрессии CAR19 и/или CAR123, включая двойную популяцию CAR19+/CAR123+ и двойную отрицательную популяцию (фиг.68, верхняя панель).

Клетки, трансдуцированные бицистронным CD19 CAR и CD123 CAR, сравнивали с объединенным пулом клеток, экспрессирующих CD19 или CD123 CAR (фиг.68, нижняя панель). Мышам NSG прививали B-ALL клеточную линию (NALM-6, CBG+). В день 7 мышей рандомизировали по размеру опухоли (BLI, биолюминесценция) для введения контрольных Т-клеток (UTD), CART19, CART123, объединенной 1:1 комбинации

CART123 и CART19 или двойных CART19/123 (с одинаковым общим количеством CAR+ клеток). Клетки, экспрессирующие только CD19 CAR (квадраты), и клетки, экспрессирующие только CD123 CAR (треугольники), показали начальную эффективность по сравнению с контролем (кружками), за которым следует повышение уровня лейкемических клеток. Объединенные клетки, экспрессирующие CD19 или CD123 (шестиугольники), также показали начальную эффективность, после чего следовало увеличение уровней лейкемических клеток. Клетки, трансфицированные бицистронным вектором (перевернутые треугольники, "двойные CART"), напротив, сохраняли продолжительный ответ по меньшей мере в течение 60 дней после лечения. Этот эксперимент показывает, что двойные CART демонстрируют сильный антилейкемический эффект, который не только превосходит лечение одной CART, но и превосходит эффект объединенных CART клеток.

Пример 23. CART22 эффективен против CD19-отр. B-ALL на животной модели.

CD19-отрицательные клетки B-ALL тестировали на животной модели на чувствительность к клеткам, экспрессирующим CD19 CAR, и клеткам, экспрессирующим CD22-CAR. Один миллион CD19-отрицательных клеток B-ALL вводили мышам в день 0, а 2×10^6 CAR+ Т-клеток вводили в день 7 (после рандомизации). Размер опухоли измеряли с помощью биолуминесценции. Как показано на фиг. 69, хотя рак прогрессировал у мышей с отрицательным контролем и у мышей, обработанных CART19, CART22 способен уничтожать CD19-отрицательные ALL в ксенотрансплантатах NSG.

Анализ проводили следующим образом: 1×10^6 CD19-отрицательных клеток ALL (CBG+) вводили мышам NSG. На 5-й день мышей рандомизировали для введения либо 2×10^6 контрольных нетрансдуцированных Т-клеток (UTD), CART19, либо CART22 (m971 scFv). Затем у мышей определяли размер опухоли (биолуминесценция).

Пример 24: Низкие уровни молекул иммунной контрольной точки связаны с улучшенными результатами

Обнаружение молекул иммунной контрольной точки (PD-L1, PD1, LAG3 и TIM3) в образцах пациентов с лимфомой выполняли с помощью иммуногистохимии. Также получали положительные и отрицательные контрольные ткани и клеточные линии. Анализ экспрессии иммунной контрольной точки проводили с помощью количественного анализа изображений в представляющей интерес области, которая может включать опухолевые клетки и неопухолевые клетки, такие как иммунные клетки. Образцы брали из ткани, лимфатического узла или костного мозга.

Экспрессию белка иммунной контрольной точки сравнивали у пациентов с полным ответом (CR) и пациентов с прогрессирующим заболеванием (PD) после терапии CAR19-нацеленными CAR. Как показано на фиг. 70, у CR пациентов был низкий уровень PD-L1, PD1, LAG3 и TIM3 до и после лечения, тогда как у PD пациентов имела тенденция к увеличению уровня этих молекул до и после лечения. Этот пример является свидетельством в пользу комбинированной терапии клетками, экспрессирующими CAR, и ингибитором иммунной контрольной точки, что подтверждается тестом на определение уровней молекул иммунной контрольной точки у пациентов, получающих CAR терапию.

Пример 25. Функциональные анализы CD22-экспрессирующих клеток CD22

Несколько конструкций CD22 CAR функционально подтверждали в анализе NFAT. Вкратце, эксперименты выполняли следующим образом. Лентивирусный вектор (pELPS), несущий нуклеиновую кислоту, кодирующую CD22 CAR с CD22-связывающим доменом

scFv, вводили методом электропорации в клеточную линию Jurkat T, модифицированную для экспрессии люциферазы под контролем элемента ответа NFAT (JNL). Клетки культивировали и поддерживали для экспрессии конструкции CAR.

5 Электропорированные клетки наносили на пластину, покрытую целевым антигеном (CD22). Обнаружение сигнала люциферазы на пластине с покрытием указывает на активность CD22 CAR в отношении связывания со своим антигеном, что приводит к активации Т-клеток и экспрессии люциферазы.

Фиг. 71 представляет собой график, показывающий активацию (в RLU) нескольких конструкций CD22 CAR в присутствии и в отсутствие конкурента m971 scFv. Эти
10 результаты показывают, что CD22-53 и CD22-12 и подмножество других scFv связывают антиген примерно так же, как и положительный контроль m971. Результаты также показывают, что различные scFv в разной степени конкурируют с m971.

Было протестировано еще шестнадцать дополнительных человеческих CD22-связывающих доменов и обнаружено, что они обладают слабой связывающей
15 активностью (данные не показаны), поэтому дальнейшие исследования не проводились.

На Фиг. 72 представлен график, показывающий активацию (в RLU) нескольких клеток JNL, экспрессирующих CD22 CAR, включая CD22-57, CD22-58, CD22-59, CD22-60, CD22-61, CD22-62 и CD22-63, scFv последовательности которых приведены в настоящем описании. Для покрытия пластин для культивирования тканей использовали
20 три различных целевых белка (CD22-FL-Fc, CD22-D567-Fc и CD22-D67); отрицательный контроль (Fc) также был включен. В качестве отрицательного контроля использовали CAR, связывающий мезотелин (Meso-G07). CD22-12 и CD22-53 использовали в качестве положительных контролей. Эксперимент показал, что все CAR (CD22-57, CD22-58, CD22-59, CD22-60, CD22-61, CD22-62 и CD22-63) в этом анализе были функциональными.
25 Кроме того, эти результаты показали, что тестируемые CAR (включая CD22-12 и -53) связываются с доменами 6 и 7 CD22. Картирование доменов выполняли, используя CD22-связывающие домены. Использовали три разных типа антигенов: CD22 полной длины со всеми 7 внешними доменами, Domain567 (из которых были удалены домены 1-4) и Domain67 (из которых были удалены домены 1-5). Не ограничиваясь теорией,
30 представляется, что связывание различных клонов CD22 локализуется на эпитопах, показанных на фиг. 75.

Конструкции CD22 CAR также тестировали на способность стимулировать секрецию IFN-гамма и IL-2. Вкратце, трансдуцированные первичные Т-клетки, полученные от
здоровых доноров, экспрессирующие различные CD22 CAR, культивировали совместно
35 с CD22-позитивными клетками-мишенями Raji-Luc и Daudi-Luc, а также с отрицательным контролем K562-Luc. Т-клетки и клетки-мишени культивировали в отношении эффекторных клеток к мишени (Е:Т), равном 10 к 1. Супернатанты собирали после 20-часового совместного культивирования. На Фиг. 73 показаны три гистограммы, показывающие продуцирование IFN-гамма в пг/мл. Совместное культивирование с
40 клеточными линиями Raji-Luc (верхняя панель) и Daudi-luc (центральная панель) индуцировало секрецию IFN-гамма hCD22-12, hCD22-53 CAR Т-клетками, а также двумя положительными контролями CAR19 и m971-HL. Примечательно, что наибольшие количества наблюдались при тестировании клеток hCD22-53 и, в меньшей степени, при тестировании клеток hCD22-12. Аналогичные результаты наблюдались при тестировании
45 клеток Nalm6-Luc, Pfeiffer-Luc и K562-CD22-Luc и SEM-Luc (данные не показаны). Минимальная секреция IFN-гамма наблюдалась при тестировании отрицательной контрольной клеточной линии K562-Luc (нижняя панель).

CD22-12 показал активность, сравнимую с m971, в анализах гибели клеток и секреции

цитокинов (пример 9). Два scFv, названных CD22-64 и CD22-65, были продуцированы по средству созревания hCD22-12. Конструкции CAR, содержащие эти scFv, тестировали на активность в анализе NFAT, как описано выше. Как показано на фиг. 74, оба CD22-64 и CD22-65 связывают CD22 также или лучше, чем CD22-12 и CD22-53, что приводит к активации JNL. Штрихи на фигуре представляют, слева направо, Fc полной длины у CD22; D567-Fc у CD22; только Fc у отрицательного контроля, используемого для покрытия пластин. Тестирование четырех вариантов CD22-12 показало, что LCDR3 и HCDR3 в некоторой степени способствовали связыванию (данные не показаны), и что HCDR3 могут быть толерантными к большему числу мутаций, чем LCDR3.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

Раскрытие каждого патента, заявки на патент и публикации, цитируемых в настоящем документе, полностью включено в настоящее описание в виде ссылки. Хотя настоящее изобретение раскрыто со ссылкой на конкретные аспекты, очевидно, что другими специалистами в данной области могут быть разработаны другие аспекты и варианты настоящего изобретения без отхода от истинной сущности и объема изобретения. Прилагаемую формулу изобретения следует толковать как включающую все такие аспекты и эквивалентные варианты.

СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> NOVARTIS AG

THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA

<120> CD20 ТЕРАПИЯ, CD22 ТЕРАПИЯ И КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ КЛЕТКАМИ, ЭКСПРЕССИРУЮЩИМИ ХИМЕРНЫЙ АНТИГЕННЫЙ РЕЦЕПТОР (CAR) К CD19

<130> N2067-7072WO

<140> PCT/US2016/026655

<141> 2016-04-08

<150> 62/263,423

<151> 2015-12-04

<150> 62/207,255

<151> 2015-08-19

<150> 62/144,615

<151> 2015-04-08

<150> 62/144,497

<151> 2015-04-08

<150> 62/144,639

<151> 2015-04-08

<160> 1529

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 242

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 1

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1

5

10

15

RU 2752918 C2

	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Lys	Tyr
				20					25					30		
	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
			35					40					45			
5	Tyr	His	Thr	Ser	Arg	Leu	His	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
		50					55					60				
	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
	65					70					75					80
	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Gly	Asn	Thr	Leu	Pro	Tyr
10					85					90					95	
	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
				100					105					110		
	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu
			115					120					125			
15	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys
		130					135					140				
	Thr	Val	Ser	Gly	Val	Ser	Leu	Pro	Asp	Tyr	Gly	Val	Ser	Trp	Ile	Arg
	145					150					155					160
	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Val	Ile	Trp	Gly	Ser
20					165					170					175	
	Glu	Thr	Thr	Tyr	Tyr	Ser	Ser	Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser
				180					185					190		
	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr
		195					200					205				
25	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys	His	Tyr	Tyr	Tyr	Gly
		210					215					220				
	Gly	Ser	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val
	225					230					235					240
	Ser	Ser														
30	<210>	2														
	<211>	242														
	<212>	ПРТ														
	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
35	<221>	источник														
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"														
	<400>	2														
	Glu	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
40	1				5					10					15	
	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Lys	Tyr
				20					25					30		
	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
			35					40					45			
45	Tyr	His	Thr	Ser	Arg	Leu	His	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
		50					55					60				
	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
	65					70					75					80

RU 2752918 C2

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
 100 105 110
 5 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu
 115 120 125
 Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
 130 135 140
 Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg
 10 145 150 155 160
 Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser
 165 170 175
 Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser
 180 185 190
 15 Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr
 195 200 205
 Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly
 210 215 220
 Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 20 225 230 235 240
 Ser Ser
 <210> 3
 <211> 242
 <212> ПРТ
 25 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 30 <400> 3
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr
 20 25 30
 35 Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
 40 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 45 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 115 120 125
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala
 130 135 140

Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala
 145 150 155 160
 Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
 165 170 175
 5 Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly
 180 185 190
 Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
 195 200 205
 Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln
 10 210 215 220
 Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
 225 230 235 240
 Ile Lys
 <210> 4
 15 <211> 242
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 20 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 4
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 25 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr
 20 25 30
 Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys
 30 50 55 60
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 35 Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 115 120 125
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala
 40 130 135 140
 Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala
 145 150 155 160
 Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
 165 170 175
 45 Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly
 180 185 190
 Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
 195 200 205

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln
 210 215 220
 Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
 225 230 235 240
 5 Ile Lys
 <210> 5
 <211> 247
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 10 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 5
 15 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 20 35 40 45
 Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 25 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
 100 105 110
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
 30 115 120 125
 Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
 130 135 140
 Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
 145 150 155 160
 35 Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 165 170 175
 Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Leu Lys Ser
 180 185 190
 Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
 40 195 200 205
 Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
 210 215 220
 His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 225 230 235 240
 45 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245
 <210> 6
 <211> 247

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

5 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 6

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

40 <210> 7

<211> 247

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

45 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 7

RU 2752918 C2

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr
20 25 30
5 Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
10 65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
15 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met
130 135 140
Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
20 145 150 155 160
Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr
165 170 175
Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser
180 185 190
25 Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205
Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
210 215 220
Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
30 225 230 235 240
Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245
<210> 8
<211> 247
35 <212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
40 полипептид"
<400> 8
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr
45 20 25 30
Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys

RU 2752918 C2

	50		55		60												
	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	
	65					70					75					80	
	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	
5					85					90					95		
	Lys	His	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Ser	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	
					100					105					110		
	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	
					115					120					125		
10	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Ile	Val	Met	
					130					135					140		
	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	
	145					150					155					160	
	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	
15					165					170					175		
	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	His	Thr	Ser	
					180					185					190		
	Arg	Leu	His	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	
					195					200					205		
20	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	
					210					215					220		
	Val	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Gly	Asn	Thr	Leu	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	
	225					230					235					240	
	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys										
25					245												
	<210> 9																
	<211> 247																
	<212> ПРТ																
	<213> Искусственная последовательность																
30	<220>																
	<221> источник																
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"																
	<400> 9																
35	Glu	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	
	1				5					10					15		
	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Lys	Tyr	
					20					25					30		
	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	
40					35					40					45		
	Tyr	His	Thr	Ser	Arg	Leu	His	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	
					50					55					60		
	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	
	65					70					75					80	
45	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Gly	Asn	Thr	Leu	Pro	Tyr	
					85						90				95		
	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	
					100						105				110		

RU 2752918 C2

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
115 120 125
Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
130 135 140
5 Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
145 150 155 160
Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
165 170 175
Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser Leu Lys Ser
10 180 185 190
Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
195 200 205
Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
210 215 220
15 His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245
<210> 10
20 <211> 247
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 10
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
30 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr
20 25 30
Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser Leu Lys
35 50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
40 Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met
45 130 135 140
Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145 150 155 160
Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr

					165					170					175	
	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	His	Thr	Ser
					180				185					190		
5	Arg	Leu	His	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly
			195				200					205				
	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala
		210					215				220					
	Val	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Gly	Asn	Thr	Leu	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln
	225					230				235						240
10	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys									
					245											
	<210> 11															
	<211> 242															
	<212> ПРТ															
15	<213> Искусственная последовательность															
	<220>															
	<221> источник															
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"															
20	<400> 11															
	Glu	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
	1				5				10					15		
	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Lys	Tyr
			20					25				30				
25	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
		35					40					45				
	Tyr	His	Thr	Ser	Arg	Leu	His	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60					
	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
30	65				70				75					80		
	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Gly	Asn	Thr	Leu	Pro	Tyr
				85					90				95			
	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
			100					105					110			
35	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu
		115					120				125					
	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys
	130						135				140					
	Thr	Val	Ser	Gly	Val	Ser	Leu	Pro	Asp	Tyr	Gly	Val	Ser	Trp	Ile	Arg
40	145				150					155					160	
	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Val	Ile	Trp	Gly	Ser
				165				170				175				
	Glu	Thr	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Ser	Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser
			180					185				190				
45	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr
		195					200					205				
	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys	His	Tyr	Tyr	Tyr	Gly
	210						215					220				

Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 225 230 235 240
 Ser Ser
 <210> 12
 5 <211> 242
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 10 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 12
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 15 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr
 20 25 30
 Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser Leu Lys
 20 50 55 60
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 25 Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 115 120 125
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala
 30 130 135 140
 Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala
 145 150 155 160
 Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
 165 170 175
 35 Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly
 180 185 190
 Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
 195 200 205
 Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln
 40 210 215 220
 Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
 225 230 235 240
 Ile Lys
 <210> 13
 45 <211> 21
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 13

5 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro
 20

<210> 14

10 <211> 45

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

15 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 14

Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
 1 5 10 15
 20 Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
 20 25 30
 Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
 35 40 45

<210> 15

25 <211> 24

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

30 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 15

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 35 Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
 20

<210> 16

<211> 42

<212> ПРТ

40 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

45 <400> 16

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
 1 5 10 15
 Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe

20 25 30
 Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
 35 40
 <210> 17
 5 <211> 112
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 10 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 17
 Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly
 1 5 10 15
 15 Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
 20 25 30
 Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
 35 40 45
 Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
 20 50 55 60
 Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
 65 70 75 80
 Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
 85 90 95
 25 Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 100 105 110
 <210> 18
 <211> 5
 <212> ПРТ
 30 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 35 <400> 18
 Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5
 <210> 19
 <211> 10
 40 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 45 пептид"
 <400> 19
 Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
 1 5 10

<210> 20
 <211> 16
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 5 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 20
 10 Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser
 1 5 10 15
 <210> 21
 <211> 16
 <212> ПРТ
 15 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 20 <400> 21
 Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15
 <210> 22
 <211> 16
 25 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 30 <400> 22
 Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15
 <210> 23
 35 <211> 16
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 40 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 23
 Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15
 45 <210> 24
 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 5 <400> 24
 His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 25
 <211> 11
 10 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 15 <400> 25
 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn
 1 5 10
 <210> 26
 20 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 26
 His Thr Ser Arg Leu His Ser
 1 5
 30 <210> 27
 <211> 9
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 35 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 27
 Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr
 40 1 5
 <210> 28
 <211> 5000
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 45 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

5	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	2400
	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	2460
	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	2520
	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	2580
	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	2640
10	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	2700
	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	2760
	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	2820
	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	2880
	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	2940
15	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	3000
	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	3060
	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	3120
	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	3180
	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	3240
20	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	3300
	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	3360
	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	3420
	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	3480
	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	3540
25	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	3600
	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	3660
	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	3720
	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	3780
	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	3840
30	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	3900
	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	3960
	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	4020
	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	4080
	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	4140
35	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	4200
	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	4260
	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	4320
	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	4380
	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	4440
40	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	4500
	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	4560
	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	4620
	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	4680
	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	4740
45	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	4800
	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	4860
	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	4920
	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	4980
	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	5000

<210> 29
 <211> 100
 <212> ДНК

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 5 полинуклеотид"
 <400> 29
 tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 60
 tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 100
 <210> 30
 10 <211> 5000
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 15 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полинуклеотид"
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(5000)
 20 <223> /примечание="Эта последовательность может охватывать 50-5000 нуклеотидов"
 <220>
 <221> источник
 <223> //примечание="См. замены и предпочтительные варианты осуществления
 в описании на дату подачи, в разделе Подробное описание"
 25 <400> 30
 tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 60
 tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 120
 tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 180
 tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 240
 30 tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 300
 tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 360
 tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 420
 tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 480
 tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 540
 35 tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 600
 tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 660
 tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 720
 tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 780
 tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 840
 40 tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 900
 tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 960
 tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1020
 tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1080
 tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1140
 45 tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1200
 tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1260
 tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1320
 tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1380

RU 2 752 918 C2

[illegible]

```

5      tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt      4320
      tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt      4380
      tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt      4440
      tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt      4500
      tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt      4560
      tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt      4620
      tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt      4680
      tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt      4740
      tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt      4800
10     tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt      4860
      tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt      4920
      tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt      4980
      tttttttttt tttttttttt                                5000
<210> 31
15     <211> 486
      <212> ПРТ
      <213> Искусственная последовательность
      <220>
      <221> источник
20     <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
      полипептид"
      <400> 31
      Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
      1              5              10              15
25     His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
      20              25              30
      Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
      35              40              45
      Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
30     50              55              60
      Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
      65              70              75              80
      Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
      85              90              95
35     Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
      100             105             110
      Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
      115             120             125
      Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
40     130             135             140
      Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
      145             150             155             160
      Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
      165             170             175
45     Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
      180             185             190
      Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Leu Lys Ser
      195             200             205

```

RU 2752918 C2

	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Lys
	210						215					220				
	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys
	225					230					235					240
5	His	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Ser	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
					245					250					255	
	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro
				260					265					270		
	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu
10				275				280					285			
	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp
	290						295					300				
	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly
	305				310						315					320
15	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg
					325						330				335	
	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln
				340				345					350			
	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu
20			355				360					365				
	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala
	370						375					380				
	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu
	385				390						395					400
25	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp
				405						410				415		
	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu
				420				425				430				
	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile
30			435				440					445				
	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr
	450						455					460				
	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met
	465				470					475				480		
35	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg										
					485											

<210> 32
 <211> 486
 <212> ПРТ
 40 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"
 45 <400> 32
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu

RU 2752918 C2

		20		25		30											
		Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln
		35							40					45			
		Asp	Ile	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala
5		50						55					60				
		Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	His	Thr	Ser	Arg	Leu	His	Ser	Gly	Ile	Pro
		65					70					75				80	
		Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile
						85					90					95	
10		Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Gly
					100					105					110		
		Asn	Thr	Leu	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
					115				120					125			
		Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln
15		130						135					140				
		Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu	Thr
		145					150					155				160	
		Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Val	Ser	Leu	Pro	Asp	Tyr	Gly
					165					170					175		
20		Val	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly
					180					185					190		
		Val	Ile	Trp	Gly	Ser	Glu	Thr	Thr	Tyr	Tyr	Gln	Ser	Ser	Leu	Lys	Ser
					195				200					205			
		Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Lys
25		210						215					220				
		Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys
		225					230					235				240	
		His	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Ser	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
					245					250					255		
30		Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro
					260					265					270		
		Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu
					275				280					285			
		Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp
35		290						295				300					
		Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly
		305					310					315				320	
		Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg
					325					330					335		
40		Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln
					340					345					350		
		Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu
					355				360					365			
		Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala
45		370						375					380				
		Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu
		385					390					395				400	
		Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp

405 410 415
 Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
 420 425 430
 Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
 5 435 440 445
 Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
 450 455 460
 Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
 465 470 475 480
 10 Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 485
 <210> 33
 <211> 486
 <212> ПРТ
 15 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 20 <400> 33
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
 20 25 30
 25 Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val
 35 40 45
 Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
 50 55 60
 Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr
 30 65 70 75 80
 Ser Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys
 85 90 95
 Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
 100 105 110
 35 Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met
 115 120 125
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 130 135 140
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met
 40 145 150 155 160
 Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
 165 170 175
 Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr
 180 185 190
 45 Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser
 195 200 205
 Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 210 215 220

RU 2752918 C2

Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
 225 230 235 240
 Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
 245 250 255
 5 Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
 260 265 270
 Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
 275 280 285
 Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
 10 290 295 300
 Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
 305 310 315 320
 Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
 325 330 335
 15 Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
 340 345 350
 Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
 355 360 365
 Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
 20 370 375 380
 Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
 385 390 395 400
 Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
 405 410 415
 25 Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
 420 425 430
 Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
 435 440 445
 Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
 30 450 455 460
 Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
 465 470 475 480
 Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 485
 35 <210> 34
 <211> 486
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 40 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 34
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 45 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
 20 25 30
 Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val

RU 2752918 C2

		35					40					45							
		Ser	Leu	Pro	Asp	Tyr	Gly	Val	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys		
		50					55					60							
5		Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Val	Ile	Trp	Gly	Ser	Glu	Thr	Thr	Tyr	Tyr		
	65						70					75					80		
	Gln	Ser	Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys			
						85					90					95			
		Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala		
10		100					105					110							
	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys	His	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Ser	Tyr	Ala	Met			
	115					120					125								
	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly			
		130					135					140							
15		Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Ile	Val	Met		
	145						150					155					160		
	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr			
						165					170					175			
		Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr		
20		180					185					190							
	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	His	Thr	Ser			
	195					200					205								
	Arg	Leu	His	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly			
		210					215					220							
25		Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala		
	225						230					235					240		
	Val	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Gly	Asn	Thr	Leu	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln			
						245					250					255			
		Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro		
30		260					265					270							
	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu			
	275					280					285								
	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp			
		290					295					300							
35		Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly		
	305						310					315					320		
	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg			
						325					330					335			
		Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln		
40		340					345					350							
	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu			
	355					360					365								
	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala			
		370					375					380							
45		Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu		
	385						390					395					400		
	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp			
						405					410					415			
		Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu		

RU 2752918 C2

420 425 430
 Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
 435 440 445
 Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
 5 450 455 460
 Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
 465 470 475 480
 Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 485
 10 <210> 35
 <211> 491
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 15 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 35
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 20 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
 20 25 30
 Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
 35 40 45
 25 Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 50 55 60
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
 65 70 75 80
 Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
 30 85 90 95
 Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
 100 105 110
 Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 115 120 125
 35 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 130 135 140
 Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
 145 150 155 160
 Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser
 40 165 170 175
 Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
 180 185 190
 Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Ser
 195 200 205
 45 Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn
 210 215 220
 Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
 225 230 235 240

RU 2752918 C2

Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp
 245 250 255
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro
 260 265 270
 5 Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
 275 280 285
 Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
 290 295 300
 Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
 10 305 310 315 320
 Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
 325 330 335
 Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
 340 345 350
 15 Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
 355 360 365
 Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
 370 375 380
 Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
 20 385 390 395 400
 Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
 405 410 415
 Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
 420 425 430
 25 Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
 435 440 445
 Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
 450 455 460
 His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
 30 465 470 475 480
 Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 485 490
 <210> 36
 <211> 491
 35 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 40 полипептид"
 <400> 36
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
 20 25 30
 45 Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
 35 40 45
 Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

RU 2752918 C2

	50		55		60											
	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	His	Thr	Ser	Arg	Leu	His	Ser	Gly	Ile	Pro
	65					70					75					80
	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile
5					85					90					95	
	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Gly
				100					105					110		
	Asn	Thr	Leu	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
				115				120						125		
10	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
	130					135					140					
	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val
	145					150					155					160
	Lys	Pro	Ser	Glu	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Val	Ser
15					165					170					175	
	Leu	Pro	Asp	Tyr	Gly	Val	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly
				180					185					190		
	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Val	Ile	Trp	Gly	Ser	Glu	Thr	Thr	Tyr	Tyr	Gln
				195				200					205			
20	Ser	Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn
	210					215						220				
	Gln	Val	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val
	225					230					235					240
	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys	His	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Ser	Tyr	Ala	Met	Asp
25					245					250					255	
	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Thr	Thr	Thr	Pro
				260					265					270		
	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu
				275				280					285			
30	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His
	290					295						300				
	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu
	305					310					315					320
	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr
35					325					330					335	
	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe
				340					345				350			
	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg
				355				360					365			
40	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser
	370					375						380				
	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr
	385					390					395					400
	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys
45					405					410					415	
	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn
				420					425					430		
	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu

435 440 445
 Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
 450 455 460
 His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
 5 465 470 475 480
 Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 485 490
 <210> 37
 <211> 491
 10 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 15 полипептид"
 <400> 37
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
 20 20 25 30
 Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val
 35 40 45
 Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
 50 55 60
 25 Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr
 65 70 75 80
 Ser Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys
 85 90 95
 Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
 30 100 105 110
 Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met
 115 120 125
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 130 135 140
 35 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 145 150 155 160
 Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro
 165 170 175
 Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys
 40 180 185 190
 Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 195 200 205
 Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
 210 215 220
 45 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 225 230 235 240
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro
 245 250 255

RU 2752918 C2

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro
 260 265 270
 Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
 275 280 285
 5 Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
 290 295 300
 Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
 305 310 315 320
 Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
 10 325 330 335
 Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
 340 345 350
 Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
 355 360 365
 15 Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
 370 375 380
 Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
 385 390 395 400
 Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
 20 405 410 415
 Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
 420 425 430
 Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
 435 440 445
 25 Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
 450 455 460
 His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
 465 470 475 480
 Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 30 485 490
 <210> 38
 <211> 491
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 35 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 38
 40 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
 20 25 30
 Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val
 45 35 40 45
 Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
 50 55 60
 Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr

RU 2752918 C2

	65				70					75				80		
	Gln	Ser	Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys
					85					90				95		
	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala
5					100					105				110		
	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys	His	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Ser	Tyr	Ala	Met
					115					120				125		
	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly
					130					135				140		
10	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
					145					150				155		160
	Ser	Glu	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro
					165					170				175		
	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Lys
15					180					185				190		
	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu
					195					200				205		
	Ile	Tyr	His	Thr	Ser	Arg	Leu	His	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser
					210					215				220		
20	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln
					225					230				235		240
	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Gly	Asn	Thr	Leu	Pro
					245					250				255		
	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Thr	Thr	Thr	Pro
25					260					265				270		
	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu
					275					280				285		
	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His
					290					295				300		
30	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu
					305					310				315		320
	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr
					325					330				335		
	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe
35					340					345				350		
	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg
					355					360				365		
	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser
					370					375				380		
40	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr
					385					390				395		400
	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys
					405					410				415		
	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn
45					420					425				430		
	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu
					435					440				445		
	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly

450 455 460
 His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
 465 470 475 480
 Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 5 485 490
 <210> 39
 <211> 491
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 10 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 39
 15 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
 20 20 25 30
 Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
 20 35 40 45
 Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 50 55 60
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
 65 70 75 80
 25 Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
 85 90 95
 Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
 100 105 110
 Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 30 115 120 125
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 130 135 140
 Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
 145 150 155 160
 35 Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser
 165 170 175
 Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
 180 185 190
 Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn
 40 195 200 205
 Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn
 210 215 220
 Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
 225 230 235 240
 45 Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp
 245 250 255
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro
 260 265 270

RU 2752918 C2

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
275 280 285
Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
290 295 300
5 Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
305 310 315 320
Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
325 330 335
Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
10 340 345 350
Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
355 360 365
Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
370 375 380
15 Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
385 390 395 400
Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
405 410 415
Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
20 420 425 430
Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
435 440 445
Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
450 455 460
25 His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
465 470 475 480
Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490
<210> 40
30 <211> 491
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
35 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 40
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
40 His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30
Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
35 40 45
Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
45 50 55 60
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
65 70 75 80
Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile

RU 2752918 C2

				85					90				95			
	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Gly
				100					105				110			
5	Asn	Thr	Leu	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			115					120					125			
	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
			130					135					140			
	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val
	145					150					155				160	
10	Lys	Pro	Ser	Glu	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Val	Ser
				165						170				175		
	Leu	Pro	Asp	Tyr	Gly	Val	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly
			180						185					190		
15	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Val	Ile	Trp	Gly	Ser	Glu	Thr	Thr	Tyr	Tyr	Asn
			195					200					205			
	Ser	Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn
	210						215					220				
	Gln	Val	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val
	225					230					235				240	
20	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys	His	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Ser	Tyr	Ala	Met	Asp
				245						250				255		
	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Thr	Thr	Thr	Pro
			260						265					270		
25	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu
			275					280					285			
	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His
	290						295					300				
	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu
	305				310					315					320	
30	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr
				325						330				335		
	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe
			340					345					350			
35	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg
			355					360					365			
	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser
	370					375					380					
	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr
	385				390					395					400	
40	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys
				405						410				415		
	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn
			420						425					430		
45	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu
			435					440					445			
	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly
	450					455					460					
	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr

RU 2 752 918 C2

	465				470					475						480
	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg					
					485					490						
	<210>	41														
5	<211>	491														
	<212>	ПРТ														
	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
	<221>	источник														
10	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"														
	<400>	41														
	Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu
	1				5					10					15	
15	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu
				20					25					30		
	Val	Lys	Pro	Ser	Glu	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Val
			35						40				45			
	Ser	Leu	Pro	Asp	Tyr	Gly	Val	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys
20		50					55				60					
	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Val	Ile	Trp	Gly	Ser	Glu	Thr	Thr	Tyr	Tyr
	65					70					75					80
	Asn	Ser	Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys
					85					90					95	
25	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala
				100						105				110		
	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys	His	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Ser	Tyr	Ala	Met
			115						120				125			
	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly
30		130					135					140				
	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
	145					150					155					160
	Ser	Glu	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro
					165					170					175	
35	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Lys
				180						185				190		
	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu
			195					200					205			
	Ile	Tyr	His	Thr	Ser	Arg	Leu	His	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser
40		210					215						220			
	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln
	225					230					235					240
	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Gly	Asn	Thr	Leu	Pro
					245					250					255	
45	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Thr	Thr	Thr	Pro
				260					265					270		
	Ala	Pro	Arg													

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
290 295 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
305 310 315 320

5 Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
325 330 335

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
340 345 350

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
10 355 360 365

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
370 375 380

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

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

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

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
20 435 440 445

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

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

25 Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 42
<211> 486
<212> ПРТ

30 <213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"

35 <400> 42

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

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30

40 Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
35 40 45

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
45 65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly

RU 2752918 C2

		100		105		110										
	Asn	Thr	Leu	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			115					120					125			
	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln
5			130					135					140			
	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu	Thr
	145					150					155				160	
	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Val	Ser	Leu	Pro	Asp	Tyr	Gly
					165					170					175	
10	Val	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly
				180					185					190		
	Val	Ile	Trp	Gly	Ser	Glu	Thr	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Ser	Ser	Leu	Lys	Ser
			195					200					205			
	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Lys
15		210					215					220				
	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys
	225					230					235				240	
	His	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Ser	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
					245					250					255	
20	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro
				260					265					270		
	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu
			275					280					285			
	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp
25		290					295				300					
	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly
	305					310					315				320	
	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg
					325					330					335	
30	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln
				340					345					350		
	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu
			355				360						365			
	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala
35		370					375				380					
	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu
	385					390					395				400	
	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp
				405					410					415		
40	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu
			420					425					430			
	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile
			435					440					445			
	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr
45		450					455				460					
	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met
	465					470				475					480	
	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg										

485

<210> 43

<211> 112

<212> ПРТ

5 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

10 <400> 43

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly

1 5 10 15

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr

20 25 30

15 Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys

35 40 45

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys

50 55 60

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg

20 65 70 75 80

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala

85 90 95

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

100 105 110

25 <210> 44

<211> 336

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

30 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 44

agagtgaagt tcagcaggag cgcagacgcc cccgcgtacc agcagggcca gaaccagctc 60

35 tataacgagc tcaatctagg acgaagagag gactacgatg ttttgacaa gagacgtggc 120

cgggaccctg agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat 180

gaactgcaga aagataagat ggcggaggcc tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc 240

cggaggggca aggggcacga tggcctttac cagggtctca gtacagccac caaggacacc 300

tacgacgccc ttcacatgca ggccctgccc cctcgc 336

40 <210> 45

<211> 230

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

45 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 45

RU 2 752 918 C2

	Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe	
	1 5 10 15	
	Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr	
	20 25 30	
5	Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val	
	35 40 45	
	Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val	
	50 55 60	
	Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser	
10	65 70 75 80	
	Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu	
	85 90 95	
	Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser	
	100 105 110	
15	Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro	
	115 120 125	
	Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln	
	130 135 140	
	Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala	
20	145 150 155 160	
	Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr	
	165 170 175	
	Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu	
	180 185 190	
25	Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser	
	195 200 205	
	Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser	
	210 215 220	
	Leu Ser Leu Gly Lys Met	
30	225 230	
	<210> 46	
	<211> 690	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
35	<220>	
	<221> источник	
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"	
	<400> 46	
40	gagagcaagt acggccctcc ctgccccct tgccctgcc ccgagttcct gggcggaacc	60
	agcgtgttcc tgttccccccc caagcccaag gacacctga tgatcacccg gacccccgag	120
	gtgacctgtg tggtggtgga cgtgtcccag gaggacccc aggtccagtt caactggtac	180
	gtggacggcg tggagggtgca caacgc aaagcccc gggaggagca gttcaatagc	240
	acctaccggg tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaggaa	300
45	tacaagtgtg aggtgtccaa caagggcctg ccagcagca tcgaaaaaac catcagaag	360
	gccaaggggc agcctcgga gccccagggt tacaccctgc cccctagcca agaggagatg	420
	accaagaacc aggtgtccct gacctgcctg gtgaagggt tctaccag cgacatcgcc	480
	gtggagtggg agagcaacgg ccagcccag aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg	540

gacagcgacg gcagcttctt cctgtacagc cggctgaccg tggacaagag ccggtggcag 600
 gagggcaacg tcttttagctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacaccag 660
 aagagcctga gcctgtccct gggcaagatg 690

<210> 47

5 <211> 282

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

10 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 47

Arg Trp Pro Glu Ser Pro Lys Ala Gln Ala Ser Ser Val Pro Thr Ala

1 5 10 15

15 Gln Pro Gln Ala Glu Gly Ser Leu Ala Lys Ala Thr Thr Ala Pro Ala

20 25 30

Thr Thr Arg Asn Thr Gly Arg Gly Gly Glu Glu Lys Lys Lys Glu Lys

35 40 45

Glu Lys Glu Glu Gln Glu Glu Arg Glu Thr Lys Thr Pro Glu Cys Pro

20 50 55 60

Ser His Thr Gln Pro Leu Gly Val Tyr Leu Leu Thr Pro Ala Val Gln

65 70 75 80

Asp Leu Trp Leu Arg Asp Lys Ala Thr Phe Thr Cys Phe Val Val Gly

85 90 95

25 Ser Asp Leu Lys Asp Ala His Leu Thr Trp Glu Val Ala Gly Lys Val

100 105 110

Pro Thr Gly Gly Val Glu Glu Gly Leu Leu Glu Arg His Ser Asn Gly

115 120 125

Ser Gln Ser Gln His Ser Arg Leu Thr Leu Pro Arg Ser Leu Trp Asn

30 130 135 140

Ala Gly Thr Ser Val Thr Cys Thr Leu Asn His Pro Ser Leu Pro Pro

145 150 155 160

Gln Arg Leu Met Ala Leu Arg Glu Pro Ala Ala Gln Ala Pro Val Lys

165 170 175

35 Leu Ser Leu Asn Leu Leu Ala Ser Ser Asp Pro Pro Glu Ala Ala Ser

180 185 190

Trp Leu Leu Cys Glu Val Ser Gly Phe Ser Pro Pro Asn Ile Leu Leu

195 200 205

Met Trp Leu Glu Asp Gln Arg Glu Val Asn Thr Ser Gly Phe Ala Pro

40 210 215 220

Ala Arg Pro Pro Pro Gln Pro Gly Ser Thr Thr Phe Trp Ala Trp Ser

225 230 235 240

Val Leu Arg Val Pro Ala Pro Pro Ser Pro Gln Pro Ala Thr Tyr Thr

245 250 255

45 Cys Val Val Ser His Glu Asp Ser Arg Thr Leu Leu Asn Ala Ser Arg

260 265 270

Ser Leu Glu Val Ser Tyr Val Thr Asp His

275 280

<210> 48
 <211> 847
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 5 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"
 <400> 48
 10 aggtggcccg aaagtcccaa gggccaggca tctagtgttc ctactgcaca gcccagggca 60
 gaaggcagcc tagccaaagc tactactgca cctgccacta cgcgcaatac tggccgtggc 120
 ggggaggaga aaaaaaagga gaaagagaaa gaagaacagg aagagaggga gaccaagacc 180
 cctgaatgtc catcccatac ccagccgctg ggcgtctatc tcttgactcc cgcagtacag 240
 gacttgtggc ttagagataa ggccaccttt acatgtttcg tcgtgggctc tgacctgaag 300
 15 gatgcccatt tgacttgagg ggttgccgga aaggtagcca cagggggggg tgaggaaggg 360
 ttgctggagc gccattccaa tggctctcag agccagcact caagactcac ccttccgaga 420
 tccctgtgga acgccgggac ctctgtcaca tgtactctaa atcatcctag cctgccccca 480
 cagcgtctga tggcccttag agagccagcc gcccaggcac cagttaagct tagcctgaat 540
 ctgctcgcca gtagtgatcc cccagaggcc gccagctggc tcttatgcga agtgtccggc 600
 20 tttagcccg ccaacatctt gctcatgtgg ctggaggacc agcgagaagt gaacaccagc 660
 ggcttcgctc cagcccggcc cccaccccag ccgggttcta ccacattctg ggcttgagg 720
 gtcttaaggg tcccagcacc acctagcccc cagccagcca catacacctg tgttgtgtcc 780
 catgaagata gcaggaccct gctaaatgct tctaggagtc tggagggttc ctacgtgact 840
 gaccatt 847
 25 <210> 49
 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 30 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 49
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 35 1 5 10
 <210> 50
 <211> 30
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 40 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"
 <400> 50
 45 ggtggcggag gttctggagg tggagggttc 30
 <210> 51
 <211> 48
 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 5 полипептид"
 <400> 51
 Gln Arg Arg Lys Tyr Arg Ser Asn Lys Gly Glu Ser Pro Val Glu Pro
 1 5 10 15
 Ala Glu Pro Cys Arg Tyr Ser Cys Pro Arg Glu Glu Glu Gly Ser Thr
 10 20 25 30
 Ile Pro Ile Gln Glu Asp Tyr Arg Lys Pro Glu Pro Ala Cys Ser Pro
 35 40 45
 <210> 52
 <211> 123
 15 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 20 полинуклеотид"
 <400> 52
 aggagtaaga ggagcaggct cctgcacagt gactacatga acatgactcc ccgccgcccc 60
 gggccsaccc gcaagcatta ccagccctat gccccaccac gcgacttcgc agcctatcgc 120
 tcc 123
 25 <210> 53
 <211> 30
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 30 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 35 <222> (1)..(30)
 <223> /примечание="Эта последовательность может охватывать 1-6 'Gly-Gly-Gly-Gly-Ser
 повторяющихся единиц"
 <220>
 <221> источник
 40 <223> //примечание="См. замены и предпочтительные варианты осуществления
 в описании а дату подачи, в разделе Подробное описание"
 <400> 53
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 1 5 10 15
 45 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 20 25 30
 <210> 54
 <211> 63

	<212>	ДНК	
	<213>	Искусственная последовательность	
	<220>		
	<221>	источник	
5	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"	
	<400>	54	
		atggccctgc ctgtgacagc cctgctgctg cctctggctc tgctgctgca tgccgctaga	60
		ccc	63
10	<210>	55	
	<211>	135	
	<212>	ДНК	
	<213>	Искусственная последовательность	
	<220>		
15	<221>	источник	
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"	
	<400>	55	
		ассасгасгс сагсгссгсг ассассааса ссггсгссса ссатсгсгтс гсэгсссстг	60
20		tccctgсгсс сагаггсгтг ссггсссгсг гсггггггсг сагтгсасас гаггггггсгтг	120
		gacttcгсст gtgat	135
	<210>	56	
	<211>	72	
	<212>	ДНК	
25	<213>	Искусственная последовательность	
	<220>		
	<221>	источник	
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"	
30	<400>	56	
		atctacatct gggсгссстt ggccгггact tgtggggтсс ttctcctгтс actggттatc	60
		accsttttact gc	72
	<210>	57	
	<211>	5000	
35	<212>	ДНК	
	<213>	Искусственная последовательность	
	<220>		
	<221>	источник	
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"	
40	<220>		
	<221>	misc_feature	
	<222>	(1)..(5000)	
	<223>	/note="This sequence may encompass 100-5000 nucleotides"	
45	<220>		
	<221>	источник	
	<223>	//примечание="См. замены и предпочтительные варианты осуществления в описании на дату подачи, в разделе Подробное описание"	

5

10

15

20

25

30

35

10

15

	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	2880
	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	2940
	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	3000
	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	3060
5	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	3120
	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	3180
	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	3240
	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	3300
	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	3360
10	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	3420
	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	3480
	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	3540
	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	3600
	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	3660
15	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	3720
	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	3780
	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	3840
	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	3900
	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	3960
20	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	4020
	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	4080
	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	4140
	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	4200
	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	4260
25	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	4320
	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	4380
	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	4440
	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	4500
	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	4560
30	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	4620
	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	4680
	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	4740
	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	4800
	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	4860
35	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	4920
	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	4980
	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa					5000
	<210> 58						
	<211> 486						
40	<212> ПРТ						
	<213> Искусственная последовательность						
	<220>						
	<221> источник						
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический						
45	полипептид"						
	<400> 58						
	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu						
	1	5	10	15			

RU 2752918 C2

	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Thr	Thr	Ser	Ser	Leu
				20					25					30		
	Ser	Ala	Ser	Leu	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln
				35				40					45			
5	Asp	Ile	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Asp	Gly	Thr
		50					55					60				
	Val	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	His	Thr	Ser	Arg	Leu	His	Ser	Gly	Val	Pro
	65					70					75					80
	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile
10					85					90					95	
	Ser	Asn	Leu	Glu	Gln	Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Gly
				100					105					110		
	Asn	Thr	Leu	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Thr
				115				120					125			
15	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu
		130					135					140				
	Val	Lys	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Ala	Pro	Ser	Gln	Ser
	145					150					155					160
	Leu	Ser	Val	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Val	Ser	Leu	Pro	Asp	Tyr	Gly
20					165					170					175	
	Val	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Arg	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu	Gly
				180					185						190	
	Val	Ile	Trp	Gly	Ser	Glu	Thr	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Ser	Ala	Leu	Lys	Ser
		195						200					205			
25	Arg	Leu	Thr	Ile	Ile	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	Ser	Gln	Val	Phe	Leu	Lys
		210					215					220				
	Met	Asn	Ser	Leu	Gln	Thr	Asp	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys
	225					230					235					240
	His	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Ser	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
30					245					250					255	
	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro
				260					265					270		
	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu
		275					280						285			
35	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp
		290					295					300				
	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly
	305					310					315					320
	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg
40					325					330					335	
	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln
				340					345					350		
	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu
			355					360					365			
45	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala
		370					375					380				
	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu
	385					390					395					400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415
Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430
5 Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445
Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460
Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
10 465 470 475 480
Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485
<210> 59
<211> 242
15 <212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
20 полипептид"
<400> 59
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
25 20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
30 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Gly Gly Gly Ser
35 100 105 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Lys Leu Gln Glu
115 120 125
Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys
130 135 140
40 Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg
145 150 155 160
Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Gly Ser
165 170 175
Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ile
45 180 185 190
Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln
195 200 205
Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly

	210	215	220	
	Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val			
	225	230	235	240
	Ser Ser			
5	<210> 60			
	<211> 126			
	<212> ДНК			
	<213> Искусственная последовательность			
	<220>			
10	<221> источник			
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"			
	<400> 60			
	aaacgggggca gaaagaaact cctgtatatata ttcaaacaac catttatgag accagtacaa			60
15	actactcaag aggaagatgg ctgtagctgc cgatttccag aagaagaaga aggaggatgt			120
	gaactg			126
	<210> 61			
	<211> 813			
	<212> ДНК			
20	<213> Искусственная последовательность			
	<220>			
	<221> источник			
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"			
25	<400> 61			
	atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg			60
	cccgaattg tgatgaccsa gtcaccgcgc actcttagcc tttcaccggt tgagcgcgca			120
	accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaaatacc ttaattggta tcaacagaag			180
	cccgacaggt ctctctgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct			240
30	gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctactgcag			300
	ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga			360
	cagggcaccs agctcgagat taaagggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggt			420
	ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact			480
	ctttcactga cttgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacgggggt gtcttgatc			540
35	agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact			600
	tactactctt catccctcaa gtcacgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag			660
	gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag			720
	cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtac tctggtcacc			780
	gtgtccagcc accaccatca tcaccatcac cat			813
40	<210> 62			
	<211> 813			
	<212> ДНК			
	<213> Искусственная последовательность			
	<220>			
45	<221> источник			
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"			
	<400> 62			

	atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg	60
	cccgaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc ttccaccgg tgagcgcgca	120
	accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaaatacc ttaattggta tcaacagaag	180
	cccgacagc ctcctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct	240
5	gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcaactatcag ctactgcag	300
	ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caaggggaaca ccctgcccta cacctttgga	360
	cagggcacca agctcgagat taaagggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggg	420
	ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaaagc ggaccggggtc ttgtgaagcc atcagaaact	480
	ctttcactga cttgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacggggg gtcttgatc	540
10	agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttgggggtc tgagactact	600
	tactaccaat catccctcaa gtcacgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag	660
	gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag	720
	cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtag tctggtcacc	780
	gtgtccagcc accaccatca tcaccatcac cat	813
15	<210> 63	
	<211> 813	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
20	<221> источник	
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"	
	<400> 63	
	atggctctgc ccgtgaccgc actcctcctg ccaactggctc tgctgcttca cgccgctcgc	60
25	ccacaagtcc agcttcaaga atcagggcct ggtctggtga agccatctga gactctgtcc	120
	ctcacttgca ccgtgagcgg agtgtccctc ccagactacg gagttagctg gattagacag	180
	cctcccggaa agggactgga gtggatcgga gtgatttggg gtagcgaac cacttactat	240
	tcatcttccc tgaagtacag ggtcaccatt tcaaaggata actcaaagaa tcaagtgagc	300
	ctcaagctct catcagtcac cgccgctgac accgccgtgt attactgtgc caagcattac	360
30	tactatggag ggtcctacgc catggactac tggggccagg gaactctggg cactgtgtca	420
	tctggtggag gaggtagcgg aggaggcggg agcggtgagg gtggctccga aatcgtgatg	480
	accagagacc ctgcaaccct gtccctttct cccggggaac gggctaccct ttcttgctcg	540
	gcatacacaag atatctcaaa atacctcaat tggatatcaac agaagccggg acaggcccct	600
	aggcttctta tctaccacac ctctcgcctg catagcggga ttcccgacg ctttagcggg	660
35	tctggaagcg ggaccgacta cactctgacc atctcatctc tccagcccga ggacttcgcc	720
	gtctacttct gccagcaggg taacaccctg ccgtacacct tcggccaggg caccaagctt	780
	gagatcaaac atcaccacca tcatcaccat cac	813
	<210> 64	
	<211> 813	
40	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<221> источник	
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"	
45	<400> 64	
	atggctctgc ccgtgaccgc actcctcctg ccaactggctc tgctgcttca cgccgctcgc	60
	ccacaagtcc agcttcaaga atcagggcct ggtctggtga agccatctga gactctgtcc	120

	ctcacttgca ccgtgagcgg agtgtccctc ccagactacg gagtgagctg gattagacag	180
	cctcccggaa agggactgga gtggatcgga gtgatttggg gtagcgaaac cacttactat	240
	caatcttccc tgaagtcacg ggtcaccatt tcaaaggata actcaaagaa tcaagtgagc	300
	ctcaagctct catcagtcac cgccgctgac accgccgtgt attactgtgc caagcattac	360
5	tactatggag ggtcctacgc catggactac tggggccagg gaactctggg cactgtgtca	420
	tctggtggag gaggtagcgg aggaggcggg agcgggtggag gtggctccga aatcgtgatg	480
	accagagacc ctgcaaccct gtccctttct cccggggaac gggctaccct ttcttgctcg	540
	gcatacacaag atatctcaaa atacctcaat tggatatcaac agaagccggg acaggccct	600
	aggcttctta tctaccacac ctctcgcctg catagcggga ttcccgcacg ctttagcggg	660
10	tctggaagcg ggaccgacta cactctgacc atctcatctc tccagcccga ggacttcgcc	720
	gtctactttct gccagcaggg taacaccctg ccgtacacct tcggccaggg caccaagctt	780
	gagatcaaac atcaccacca tcatcaccat cac	813
	<210> 65	
	<211> 828	
15	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<221> источник	
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический	
20	полинуклеотид"	
	<400> 65	
	atggccctcc cagtgaccgc tctgctgctg cctctcgcac ttcttctcca tgccgctcgg	60
	cctgagatcg tcatgaccga aagccccgct accctgtccc tgtcaccgg cgagagggca	120
	accctttcat gcagggccag ccaggacatt tctaagtacc tcaactggta tcagcagaag	180
25	ccagggcagg ctctctgcct gctgatctac cacaccagcc gcctccacag cggtatcccc	240
	gccagatddd ccgggagcgg gtctggaacc gactacaccc tcaccatctc ttctctgcag	300
	cccagaggatt tcgccgtcta tttctgccag caggggaata ctctgccgta caccttcggt	360
	caaggtacca agctggaaat caagggaggc ggaggatcag gcgggtggcgg aagcggagga	420
	ggtggctccg gaggaggagg ttcccaagtg cagcttcaag aatcaggacc cggacttgtg	480
30	aagccatcag aaaccctctc cctgacttgt accgtgtccg gtgtgagcct ccccgactac	540
	ggagtctctt ggattcgcca gcctccgggg aagggtcttg aatggattgg ggtgatttgg	600
	ggatcagaga ctacttacta ctcttcatca cttaagtcac gggtcaccat cagcaaagat	660
	aatagcaaga accaagtgtc acttaagctg tcatctgtga ccgccgctga caccgccgtg	720
	tactattgtg ccaaacatta ctattacgga gggctttatg ctatggacta ctggggacag	780
35	gggaccctgg tgactgtctc tagccatcac catcaccacc atcatcac	828
	<210> 66	
	<211> 828	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
40	<220>	
	<221> источник	
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический	
	полинуклеотид"	
	<400> 66	
45	atggccctcc cagtgaccgc tctgctgctg cctctcgcac ttcttctcca tgccgctcgg	60
	cctgagatcg tcatgaccga aagccccgct accctgtccc tgtcaccgg cgagagggca	120
	accctttcat gcagggccag ccaggacatt tctaagtacc tcaactggta tcagcagaag	180
	ccagggcagg ctctctgcct gctgatctac cacaccagcc gcctccacag cggtatcccc	240

	gccagatttt ccgggagcgg gtctggaacc gactacaccc tcaccatctc ttctctgcag	300
	cccaggatt tcgccgtcta tttctgccag caggggaata ctctgccgta caccttcggt	360
	caaggtacca agctggaaat caagggaggg ggaggatcag gcggtggcgg aagcggagga	420
	ggtggctccg gagggaggagg ttcccaagtg cagcttcaag aatcaggacc cggacttggtg	480
5	aagccatcag aaaccctctc cctgacttgt accgtgtccg gtgtgagcct ccccgactac	540
	ggagtctctt ggattcgcca gcctccgggg aagggtcttg aatggattgg ggtgatttgg	600
	ggatcagaga ctacttacta ccagtcacat ctttaagtcac gggtcacat cagcaaagat	660
	aatagcaaga accaagtgtc acttaagctg tcactctgtga ccgccgctga caccgccgtg	720
	tactattgtg ccaaacatta ctattacgga gggctcttatg ctatggacta ctggggacag	780
10	gggaccctgg tgactgtctc tagccatcac catcaccacc atcatcac	828
	<210> 67	
	<211> 828	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
15	<220>	
	<221> источник	
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"	
	<400> 67	
20	atggcactgc ctgtcactgc cctcctgctg cctctggccc tccttctgca tgccgccagg	60
	ccccaaagtcc agctgcaaga gtcaggaccc ggactgggtga agccgtctga gactctctca	120
	ctgacttgta ccgtcagcgg cgtgtccctc cccgactacg gagtgtcatg gatccgcca	180
	cctcccggga aagggttgta atggattggt gtcactctggg gttctgaaac cacctactac	240
	tcatcttccc tgaagtccag ggtgaccatc agcaaggata attccaagaa ccaggtcagc	300
25	cttaagctgt catctgtgac cgctgctgac accgccgtgt attactgctc caagcactac	360
	tattacggag gaagctacgc tatggactat tggggacagg gcactctcgt gactgtgagc	420
	agcggcgggtg gaggggtctgg aggtggagga tccggtggtg gtgggtcagg cggaggagg	480
	agcgagattg tgatgactca gtcaccagcc accctttctc tttcaccgg cgagagagca	540
	accctgagct gtagagccag ccaggacatt tctaagtacc tcaactggta tcagcaaaaa	600
30	ccggggcagg cccctcgctt cctgatctac catacctcac gccttcactc tggatatccc	660
	gctcgggttta gcggatcagg atctgggtacc gactacactc tgaccatttc cagcctgcag	720
	ccagaagatt tcgcagtgt tttctgccag caggggaata cccttcctta caccttcggt	780
	cagggaacca agctcgaaat caagcaccat caccatcatc accaccat	828
	<210> 68	
35	<211> 828	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<221> источник	
40	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"	
	<400> 68	
	atggcactgc ctgtcactgc cctcctgctg cctctggccc tccttctgca tgccgccagg	60
	ccccaaagtcc agctgcaaga gtcaggaccc ggactgggtga agccgtctga gactctctca	120
45	ctgacttgta ccgtcagcgg cgtgtccctc cccgactacg gagtgtcatg gatccgcca	180
	cctcccggga aagggttgta atggattggt gtcactctggg gttctgaaac cacctactac	240
	cagtcttccc tgaagtccag ggtgaccatc agcaaggata attccaagaa ccaggtcagc	300
	cttaagctgt catctgtgac cgctgctgac accgccgtgt attactgctc caagcactac	360

	tattacggag gaagctacgc tatggactat tggggacagg gcactctcgt gactgtgagc	420
	agcggcggtg gaggggtctgg aggtggagga tccggtggtg gtgggtcagg cggaggaggg	480
	agcgagattg tgatgactca gtcaccagcc accctttctc tttcaccgg cgagagagca	540
	accctgagct gtagagccag ccaggacatt tctaagtacc tcaactggta tcagcaaaaa	600
5	ccggggcagg cccctcgctt cctgatctac catacctcac gccttcactc tggatatccc	660
	gctcggttta gcggatcagg atctgggtacc gactacactc tgaccatttc cagcctgcag	720
	ccagaagatt tcgcagtgtg tttctgccag cagggcaata cccttcctta caccttcggt	780
	cagggaacca agctcgaaat caagcaccat caccatcatc atcaccac	828
	<210> 69	
10	<211> 828	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<221> источник	
15	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"	
	<400> 69	
	atggccctcc cagtgaccgc tctgctgctg cctctcgac ttcttctcca tgccgctcgg	60
	cctgagatcg tcatgacca aagccccgt accctgtccc tgtcaccgg cgagaggga	120
20	accctttcat gcagggccag ccaggacatt tctaagtacc tcaactggta tcagcagaag	180
	ccagggcagg ctccctcgctt gctgatctac cacaccagcc gcctccacag cggtatcccc	240
	gccagatttt ccgggagcgg gtctggaacc gactacaccc tcaccatctc ttctctgcag	300
	cccaggatt tcgccgtcta tttctgccag caggggaata ctctgccgta caccttcggt	360
	caaggtacca agctggaat caagggaggc ggaggatcag gcggtggcgg aagcggagga	420
25	ggtggctccg gaggaggagg ttcccaagtg cagcttcaag aatcaggacc cggacttgtg	480
	aagccatcag aaaccctctc cctgacttgt accgtgtccg gtgtgagcct ccccgactac	540
	ggagtctctt ggattcgcca gcctccgggg aagggtcttg aatggattgg ggtgatttgg	600
	ggatcagaga ctacttacta caattcatca cttaagtcac gggtcaccat cagcaaagat	660
	aatagcaaga accaagtgtc acttaagctg tcatctgtga ccgccgctga caccgccgtg	720
30	tactattgtg ccaaacatta ctattacgga gggctttatg ctatggacta ctggggacag	780
	gggaccctgg tgactgtctc tagccatcac catcaccacc atcatcac	828
	<210> 70	
	<211> 828	
	<212> ДНК	
35	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<221> источник	
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"	
40	<400> 70	
	atggcactgc ctgtcactgc cctcctgctg cctctggccc tccttctgca tgccgccagg	60
	ccccagtcc agctgcaaga gtcaggaccc ggactggtga agccgtctga gactctctca	120
	ctgacttgta ccgtcagcgg cgtgtccctc cccgactacg gagtgtcatg gatccgcaa	180
	cctccccgga aagggttgta atggatttgt gtcatctggg gttctgaaac cacctactac	240
45	aactcttccc tgaagtccag ggtgaccatc agcaaggata attccaagaa ccaggtcagc	300
	cttaagctgt catctgtgac cgctgctgac accgccgtgt attactgctc caagcactac	360
	tattacggag gaagctacgc tatggactat tggggacagg gcactctcgt gactgtgagc	420
	agcggcggtg gaggggtctgg aggtggagga tccggtggtg gtgggtcagg cggaggaggg	480

	agcgagattg tgatgactca gtcaccagcc accctttctc tttcaccg cgagagagca	540
	accctgagct gtagagccag ccaggacatt tctaagtacc tcaactggta tcagcaaaaa	600
	ccggggcagg cccctcgcct cctgatctac catacctcac gccttcactc tggatatccc	660
	gctcgggttta gcggtacagg atctgggtacc gactacactc tgaccatttc cagcctgcag	720
5	ccagaagatt tcgcagtgtg tttctgccag cagggcaata cccttcctta caccttcggt	780
	caggggaacca agctcgaaat caagcaccat caccatcatc accaccat	828
	<210> 71	
	<211> 813	
	<212> ДНК	
10	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<221> источник	
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"	
15	<400> 71	
	atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg	60
	cccgaatttg tgatgaccca gtcaccgccc actcttagcc tttcaccg tgagcgcgca	120
	accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag	180
	cccgacagg ctcctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct	240
20	gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcaactatcag ctactgcag	300
	ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga	360
	cagggcacca agctcgagat taaagggtgga ggtggcagcg gaggagggtg gtccggcggt	420
	ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaaagc ggaccggggtc ttgtgaagcc atcagaaaact	480
	ctttcactga cttgtactgt gagcgagtg tctctccccg attacgggggt gtcttggtac	540
25	agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact	600
	tactacaatt catccctcaa gtcacgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag	660
	gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag	720
	cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtag tctggtcacc	780
	gtgtccagcc accaccatca tcaccatcac cat	813
30	<210> 72	
	<211> 813	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
35	<221> источник	
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"	
	<400> 72	
	atggctctgc ccgtgaccgc actcctcctg ccaactggctc tgctgcttca cgccgctcgc	60
40	ccacaagtcc agcttcaaga atcagggcct ggtctgggtga agccatctga gactctgtcc	120
	ctacttgca ccgtgagcgg agtgtccctc ccagactacg gagtgagctg gattagacag	180
	cctcccggaa agggactgga gtggatcgga gtgatttggg gtagcgaaac cacttactat	240
	aactcttccc tgaagtacg ggtcaccatt tcaaaggata actcaaagaa tcaagtgagc	300
	ctcaagctct catcagtcac cgccgctgac accgccgtgt attactgtgc caagcattac	360
45	tactatggag ggtcctacgc catggactac tggggccagg gaactctggg cactgtgtca	420
	tctggtggag gaggtagcgg aggaggcggg agcgggtggag gtgggtccga aatcgtgatg	480
	accagagcc ctgcaaccct gtccctttct cccggggaac gggctaccct ttcttgctcg	540
	gcatacacaag atatctcaaa atacctcaat tgggtatcaac agaagccggg acaggcccct	600

aggccttctta tctaccacac ctctcgctg catagcgggg tccccgcacg ctttagcggg 660
 tctggaagcg ggaccgacta cactctgacc atctcatctc tccagcccga ggacttcgcc 720
 gtctacttct gccagcagg taacaccctg ccgtacacct tcggccaggg caccaagctt 780
 gagatcaaac atcaccacca tcatcaccat cac 813

5 <210> 73
 <211> 271
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

10 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 73

15 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
 20 20 25 30
 Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
 35 40 45
 20 Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 50 55 60
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
 65 70 75 80
 Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
 25 85 90 95
 Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
 100 105 110
 Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 115 120 125
 30 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
 130 135 140
 Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
 145 150 155 160
 Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
 35 165 170 175
 Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 180 185 190
 Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Leu Lys Ser
 195 200 205
 40 Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
 210 215 220
 Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
 225 230 235 240
 His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 45 245 250 255
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His His His
 260 265 270
 <210> 74

<211> 271

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

5 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 74

```

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

```

<210> 75

<211> 271

45 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 75

```

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

```

<210> 76

<211> 271

40 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

45

<400> 76

```

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

```

RU 2752918 C2

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
 20 25 30
 Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val
 35 40 45
 5 Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
 50 55 60
 Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr
 65 70 75 80
 Gln Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys
 10 85 90 95
 Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
 100 105 110
 Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met
 115 120 125
 15 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 130 135 140
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met
 145 150 155 160
 Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
 20 165 170 175
 Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr
 180 185 190
 Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser
 195 200 205
 25 Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 210 215 220
 Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
 225 230 235 240
 Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
 30 245 250 255
 Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys His His His His His His His
 260 265 270
 <210> 77
 <211> 276
 35 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 40 полипептид"
 <400> 77
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
 45 20 25 30
 Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
 35 40 45
 Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

RU 2752918 C2

	50		55		60											
	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	His	Thr	Ser	Arg	Leu	His	Ser	Gly	Ile	Pro
	65					70					75					80
	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile
5					85					90					95	
	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Gly
				100					105					110		
	Asn	Thr	Leu	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
				115				120						125		
10	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
				130				135						140		
	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val
	145				150					155					160	
	Lys	Pro	Ser	Glu	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Val	Ser
15				165						170				175		
	Leu	Pro	Asp	Tyr	Gly	Val	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly
				180					185					190		
	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Val	Ile	Trp	Gly	Ser	Glu	Thr	Thr	Tyr	Tyr	Ser
				195				200						205		
20	Ser	Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn
				210				215						220		
	Gln	Val	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val
	225				230						235				240	
	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys	His	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Ser	Tyr	Ala	Met	Asp
25				245						250				255		
	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	His	His	His	His
				260					265					270		
	His	His	His	His												
				275												
30	<210>	78														
	<211>	276														
	<212>	ПРТ														
	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
35	<221>	источник														
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"														
	<400>	78														
	Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu
40	1			5						10				15		
	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Glu	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu
				20					25					30		
	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln
				35				40						45		
45	Asp	Ile	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala
	50					55						60				
	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	His	Thr	Ser	Arg	Leu	His	Ser	Gly	Ile	Pro
	65				70						75				80	

RU 2 752 918 C2

	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile
					85					90					95	
	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Gly
				100					105					110		
5	Asn	Thr	Leu	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			115					120					125			
	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
			130				135					140				
	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val
10	145					150					155					160
	Lys	Pro	Ser	Glu	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Val	Ser
				165						170					175	
	Leu	Pro	Asp	Tyr	Gly	Val	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly
				180					185					190		
15	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Val	Ile	Trp	Gly	Ser	Glu	Thr	Thr	Tyr	Tyr	Gln
			195					200					205			
	Ser	Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn
			210				215					220				
	Gln	Val	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val
20	225					230					235					240
	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys	His	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Ser	Tyr	Ala	Met	Asp
				245						250					255	
	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	His	His	His	His
			260						265					270		
25	His	His	His	His												
			275													
	<210>	79														
	<211>	276														
	<212>	ПРТ														
30	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
	<221>	источник														
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"														
35	<400>	79														
	Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu
	1				5					10					15	
	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu
				20					25					30		
40	Val	Lys	Pro	Ser	Glu	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Val
			35						40				45			
	Ser	Leu	Pro	Asp	Tyr	Gly	Val	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys
			50				55					60				
	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Val	Ile	Trp	Gly	Ser	Glu	Thr	Thr	Tyr	Tyr
45	65					70					75					

RU 2752918 C2

		100		105		110											
	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys	His	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Ser	Tyr	Ala	Met	
				115				120					125				
	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	
5			130				135					140					
	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	
	145					150					155					160	
	Ser	Glu	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	
					165					170					175		
10	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Lys	
				180					185				190				
	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	
			195					200					205				
	Ile	Tyr	His	Thr	Ser	Arg	Leu	His	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	
15		210					215					220					
	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	
	225					230					235					240	
	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Gly	Asn	Thr	Leu	Pro	
					245					250					255		
20	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	His	His	His	His	
				260					265					270			
	His	His	His	His													
				275													
	<210>	80															
25	<211>	276															
	<212>	ПРТ															
	<213>	Искусственная последовательность															
	<220>																
	<221>	источник															
30	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"															
	<400>	80															
	Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu	
	1				5					10					15		
35	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	
				20					25					30			
	Val	Lys	Pro	Ser	Glu	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Val	
				35					40					45			
	Ser	Leu	Pro	Asp	Tyr	Gly	Val	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	
40		50					55					60					
	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Val	Ile	Trp	Gly	Ser	Glu	Thr	Thr	Tyr	Tyr	
	65					70				75					80		
	Gln	Ser	Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	
					85					90				95			
45	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	
				100					105					110			
	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys	His	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Ser	Tyr	Ala	Met	
				115					120					125			

RU 2752918 C2

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 130 135 140
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 145 150 155 160
 5 Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro
 165 170 175
 Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys
 180 185 190
 Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 10 195 200 205
 Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
 210 215 220
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 225 230 235 240
 15 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro
 245 250 255
 Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys His His His His
 260 265 270
 His His His His
 20 275
 <210> 81
 <211> 276
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 25 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 81
 30 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
 20 25 30
 Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
 35 35 40 45
 Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 50 55 60
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
 65 70 75 80
 40 Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
 85 90 95
 Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
 100 105 110
 Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 45 115 120 125
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 130 135 140
 Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val

RU 2 752 918 C2

[illegible]

RU 2752918 C2

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys
180 185 190
Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
195 200 205
5 Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
210 215 220
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
225 230 235 240
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro
10 245 250 255
Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys His His His His
260 265 270
His His His His
275
15 <210> 83
<211> 271
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
20 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 83
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
25 1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30
Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
35 40 45
30 Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
65 70 75 80
Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
35 85 90 95
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
100 105 110
Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125
40 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
130 135 140
Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
145 150 155 160
Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
45 165 170 175
Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
180 185 190
Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser Leu Lys Ser

RU 2752918 C2

	195		200		205	
	Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys					
	210		215		220	
	Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys					
5	225		230		235	240
	His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly					
		245		250		255
	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His His His					
		260		265		270
10	<210> 84					
	<211> 271					
	<212> ПРТ					
	<213> Искусственная последовательность					
	<220>					
15	<221> источник					
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"					
	<400> 84					
	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu					
20	1		5		10	15
	His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu					
		20		25		30
	Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val					
		35		40		45
25	Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys					
		50		55		60
	Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr					
	65		70		75	80
	Asn Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys					
30		85		90		95
	Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala					
		100		105		110
	Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met					
		115		120		125
35	Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly					
		130		135		140
	Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met					
	145		150		155	160
	Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr					
40		165		170		175
	Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr					
		180		185		190
	Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser					
		195		200		205
45	Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly					
		210		215		220
	Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala					
	225		230		235	240

Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
 245 250 255
 Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys His His His His His His His His
 260 265 270

5 <210> 85
 <211> 1458
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 10 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полинуклеотид"
 <400> 85
 atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
 15 cccgaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcaccggg tgagcgcgca 120
 accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag 180
 cccggacagg ctccctgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240
 gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcaactatcag ctactgcag 300
 ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccttgcccta cacctttgga 360
 20 cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggg 420
 ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccggggtc ttgtgaagcc atcagaaact 480
 ctttactga cttgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacggggg gtcttgatc 540
 agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact 600
 tactactctt catccctcaa gtcacgcgct accatctcaa aggacaactc taagaatcag 660
 25 gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag 720
 cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtag tctggtcacc 780
 gtgtccagca ccactacccc agcaccgagg ccaccacccc cggctcctac catgcctcc 840
 cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agaccgcgag ctggtggggc cgtgcatacc 900
 cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttggggcc ctctggctgg tacttgcggg 960
 30 gtccctgtgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020
 tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080
 tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140
 agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200
 ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260
 35 gggaagccgc gcagaaagaa tccccaaagag ggctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320
 atggcagaag cctatagcga gattggatat aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380
 gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440
 caggccctgc cgcctcgg 1458
 <210> 86
 40 <211> 1458
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 45 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полинуклеотид"
 <400> 86
 atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

	cccgaattg	tgatgaccca	gtcacccgcc	actcttagcc	tttcacccgg	tgagcgcgca	120
	accctgtctt	gcagagcctc	ccaagacatc	tcaaaatacc	ttaattggta	tcaacagaag	180
	cccgacaggg	ctcctcgctt	tctgatctac	cacaccagcc	ggctccattc	tggaatccct	240
	gccaggttca	gcggttagcgg	atctgggacc	gactacaccc	tcactatcag	ctcactgcag	300
5	ccagaggact	tcgctgtcta	tttctgtcag	caagggaaca	ccctgcccta	cacctttgga	360
	cagggcacca	agctcgagat	taaagggtga	ggtggcagcg	gaggaggtgg	gtccggcggt	420
	ggaggaagcc	aggtccaact	ccaagaaagc	ggaccgggtc	ttgtgaagcc	atcagaaact	480
	ctttcactga	cttgtactgt	gagcggagtg	tctctccccg	attacggggg	gtcttggtac	540
	agacagccac	cggggaaggg	tctggaatgg	attggagtga	tttggggctc	tgagactact	600
10	tactaccaat	catccctcaa	gtcacgcgtc	accatctcaa	aggacaactc	taagaatcag	660
	gtgtcactga	aactgtcatc	tgtgaccgca	gccgacaccg	ccgtgtacta	ttgcgctaag	720
	cattactatt	atggcgggag	ctacgcaatg	gattactggg	gacagggtag	tctggtcacc	780
	gtgtccagca	ccactacccc	agcaccgagg	ccaccacccc	cggctcctac	catcgctcc	840
	cagcctctgt	ccctgcgtcc	ggaggcatgt	agaccgcag	ctggtggggc	cgtgcatacc	900
15	cgggggtctt	acttcgcctg	cgatatctac	atttggggcc	ctctggctgg	tacttgcggg	960
	gtcctgtctg	tttctactgt	gatcactctt	tactgtaagc	gcggtcggaa	gaagctgctg	1020
	tacatcttta	agcaaccctt	catgaggcct	gtgcagacta	ctcaagagga	ggacggctgt	1080
	tcatgccggt	tcccagagga	ggaggaaggc	ggctgcgaac	tgcgctgtaa	attcagccgc	1140
	agcgagagat	ctccagccta	caagcagggg	cagaaccagc	tctacaacga	actcaatctt	1200
20	ggtcggagag	aggagtacga	cgtgctggac	aagcggagag	gacgggaccc	agaaatgggc	1260
	gggaagccgc	gcagaaagaa	tcccccaagag	ggcctgtaca	acgagctcca	aaaggataag	1320
	atggcagaag	cctatagcga	gattgggtat	aaaggggaac	gcagaagagg	caaaggccac	1380
	gacggactgt	accagggact	cagcaccgcc	accaaggaca	cctatgacgc	tcttcacatg	1440
	cagggccctg	cgcctcgg					1458
25	<210> 87						
	<211> 1458						
	<212> ДНК						
	<213> Искусственная последовательность						
	<220>						
30	<221> источник						
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"						
	<400> 87						
	atggctctgc	ccgtgaccgc	actcctcctg	ccactggctc	tgctgcttca	cgccgctcgc	60
35	ccacaagtcc	agcttcaaga	atcagggcct	ggtctggtga	agccatctga	gactctgtcc	120
	ctcacttgca	ccgtgagcgg	agtgtccctc	ccagactacg	gagtgagctg	gattagacag	180
	cctcccggaa	agggactgga	gtggatcgga	gtgatttggg	gtagcgaaac	cacttactat	240
	tcatcttccc	tgaagtcaag	ggtcaccatt	tcaaaggata	actcaaagaa	tcaagtgagc	300
	ctcaagctct	catcagtcac	cgcgcgtgac	accgccgtgt	attactgtgc	caagcattac	360
40	tactatggag	ggtcctacgc	catggactac	tggggccagg	gaactctggg	cactgtgtca	420
	tctggtggag	gaggtagcgg	aggaggcggg	agcgggtggg	gtggctccga	aatcgtgatg	480
	accagagacc	ctgcaaccct	gtccctttct	cccggggaac	gggctaccct	ttcttgctcg	540
	gcatacaca	atatctcaaa	atacctcaat	tggtatcaac	agaagccggg	acaggcccct	600
	aggcttctta	tctaccacac	ctctcgcctg	catagcggga	ttcccgcacg	ctttagcggg	660
45	tctggaagcg	ggaccgacta	cactctgacc	atctcatctc	tccagcccga	ggacttcgcc	720
	gtctacttct	gccagcaggg	taacaccctg	ccgtacacct	tcggccaggg	caccaagctt	780
	gagatcaaaa	ccactactcc	cgtccaagg	ccaccacccc	ctgccccgac	catcgctctt	840
	cagccgcttt	ccctgcgtcc	ggaggcatgt	agaccgcag	ctggtggggc	cgtgcatacc	900

	cggggtcttg	acttcgcctg	cgatatctac	at ttggggccc	ctctggctgg	tacttgcggg	960
	gtcctgctgc	tttcaactcgt	gatcactctt	tactgtaagc	gcggtcggaa	gaagctgctg	1020
	tacatcttta	agcaaccctt	catgaggcct	gtgcagacta	ctcaagagga	ggacggctgt	1080
	tcatgccggt	tcccagagga	ggaggaaggc	ggctgcgaac	tgcgcgtgaa	attcagccgc	1140
5	agcgcagatg	ctccagccta	caagcagggg	cagaaccagc	tctacaacga	actcaatctt	1200
	ggtcggagag	aggagtagca	cgtgctggac	aagcggagag	gacgggaccc	agaaatgggc	1260
	gggaagccgc	gcagaaagaa	tccccaagag	ggcctgtaca	acgagctcca	aaaggataag	1320
	atggcagaag	cctatagcga	gattgggtatg	aaaggggaac	gcagaagagg	caaaggccac	1380
	gacggactgt	accagggact	cagcaccgcc	accaaggaca	cctatgacgc	tcttcacatg	1440
10	caggccctgc	cgcctcgg					1458
	<210>	88					
	<211>	1458					
	<212>	ДНК					
	<213>	Искусственная последовательность					
15	<220>						
	<221>	источник					
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"					
	<400>	88					
20	atggctctgc	ccgtgaccgc	actcctcctg	ccactggctc	tgctgcttca	cgccgctcgc	60
	ccacaagtcc	agcttcaaga	atcagggcct	ggtctgggtga	agccatctga	gactctgtcc	120
	ctcacttgca	ccgtgagcgg	agtgtccctc	ccagactacg	gagtgagctg	gattagacag	180
	cctcccggaa	agggactgga	gtggatcgga	gtgatttggg	gtagcgaaac	cacttactat	240
	caatcttccc	tgaagtcaacg	ggtcaccatt	tcaaaggata	actcaaagaa	tcaagtgagc	300
25	ctcaagctct	catcagtcac	cgcgcgtgac	accgccgtgt	attactgtgc	caagcattac	360
	tactatggag	ggtcctacgc	catggactac	tggggccagg	gaactctggg	caactgtgtca	420
	tctggtggag	gaggtagcgg	aggaggcggg	agcggtagag	gtggctccga	aatcgtgatg	480
	accagagacc	ctgcaaccct	gtccctttct	cccgggggaac	gggctaccct	ttcttgctcg	540
	gcatacacaag	atatctcaaa	atacctcaat	tggtatcaac	agaagccggg	acaggcccct	600
30	aggcttctta	tctaccacac	ctctcgcctg	catagcggga	ttcccgcacg	ctttagcggg	660
	tctggaagcg	ggaccgacta	caactctgacc	atctcatctc	tccagcccga	ggacttcgcc	720
	gtctacttct	gccagcaggg	taacaccctg	ccgtacacct	tcggccaggg	caccaagctt	780
	gagatcaaaa	ccactactcc	cgtccaagg	ccaccacccc	ctgccccgac	catcgccctt	840
	cagccgcttt	ccctgcgtcc	ggaggcatgt	agaccgcgag	ctgggtggggc	cgtgcatacc	900
35	cggggtcttg	acttcgcctg	cgatatctac	at ttggggccc	ctctggctgg	tacttgcggg	960
	gtcctgctgc	tttcaactcgt	gatcactctt	tactgtaagc	gcggtcggaa	gaagctgctg	1020
	tacatcttta	agcaaccctt	catgaggcct	gtgcagacta	ctcaagagga	ggacggctgt	1080
	tcatgccggt	tcccagagga	ggaggaaggc	ggctgcgaac	tgcgcgtgaa	attcagccgc	1140
	agcgcagatg	ctccagccta	caagcagggg	cagaaccagc	tctacaacga	actcaatctt	1200
40	ggtcggagag	aggagtagca	cgtgctggac	aagcggagag	gacgggaccc	agaaatgggc	1260
	gggaagccgc	gcagaaagaa	tccccaagag	ggcctgtaca	acgagctcca	aaaggataag	1320
	atggcagaag	cctatagcga	gattgggtatg	aaaggggaac	gcagaagagg	caaaggccac	1380
	gacggactgt	accagggact	cagcaccgcc	accaaggaca	cctatgacgc	tcttcacatg	1440
	caggccctgc	cgcctcgg					1458
45	<210>	89					
	<211>	1473					
	<212>	ДНК					
	<213>	Искусственная последовательность					

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

5 <400> 89

atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg	60
cccgaattg	tgatgaccca	gtcaccgcgc	actcttagcc	tttcaccgcg	tgagcgcgca	120
accctgtctt	gcagagcctc	ccaagacatc	tcaaaaatacc	ttaattggta	tcaacagaag	180
cccgacacag	ctcctcgcct	tctgatctac	cacaccagcc	ggctccattc	tggaatccct	240
gccaggttca	gcggtagcgg	atctgggacc	gactacaccc	tcactatcag	ctcactgcag	300
ccagaggact	tcgctgtcta	tttctgtcag	caagggaaca	ccctgcccta	cacctttgga	360
cagggcacca	agctcgagat	taaaggtgga	ggtggcagcg	gaggaggtgg	gtccggcggt	420
ggaggaagcg	gcggagggcg	gagccaggtc	caactccaag	aaagcggacc	gggtcttgtg	480
aagccatcag	aaactctttc	actgacttgt	actgtgagcg	gagtgtctct	ccccgattac	540
gggggtgtctt	ggatcagaca	gccaccgggg	aagggtctgg	aatggattgg	agtgatttgg	600
ggctctgaga	ctacttacta	ctcttcatcc	ctcaagtcac	gcgtcaccat	ctcaaaggac	660
aactctaaga	atcagggtgtc	actgaaactg	tcactgtgtg	ccgcagccga	caccgccgtg	720
tactattgctg	ctaagcatta	ctattatggc	gggagctacg	caatggatta	ctggggacag	780
ggtactctgg	tcaccgtgtc	cagcaccact	acccagcac	cgaggccacc	caccccggt	840
cctaccatcg	cctcccagcc	tctgtccctg	cgtccggagg	catgtagacc	cgagctggt	900
ggggccgtgc	ataccggggg	tcttgacttc	gcctgcgata	tctacatttg	ggcccctctg	960
gctggtactt	gcgggggcct	gctgctttca	ctcgtgatca	ctctttactg	taagcgcggt	1020
cggaagaagc	tgctgtacat	ctttaagcaa	cccttcatga	ggcctgtgca	gactactcaa	1080
gaggaggacg	gctgttcatg	ccggttccca	gaggaggagg	aaggcggtg	cgaactgcgc	1140
gtgaaattca	gccgcagcgc	agatgctcca	gcctacaagc	aggggcagaa	ccagctctac	1200
aacgaactca	atcttggtcg	gagagaggag	tacgacgtgc	tggacaagcg	gagaggacgg	1260
gaccacagaaa	tgggcgggaa	gccgcgcaga	aagaatcccc	aagagggcct	gtacaacgag	1320
ctccaaaagg	ataagatggc	agaagcctat	agcgagattg	gtatgaaagg	ggaacgcaga	1380
agaggcaaa	gccacgacgg	actgtaccag	ggactcagca	ccgccacca	ggacacctat	1440
gacgctcttc	acatgcaggc	cctgccgcct	cgg			1473

<210> 90

<211> 1473

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

35 <220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 90

atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg	60
cccgaattg	tgatgaccca	gtcaccgcgc	actcttagcc	tttcaccgcg	tgagcgcgca	120
accctgtctt	gcagagcctc	ccaagacatc	tcaaaaatacc	ttaattggta	tcaacagaag	180
cccgacacag	ctcctcgcct	tctgatctac	cacaccagcc	ggctccattc	tggaatccct	240
gccaggttca	gcggtagcgg	atctgggacc	gactacaccc	tcactatcag	ctcactgcag	300
ccagaggact	tcgctgtcta	tttctgtcag	caagggaaca	ccctgcccta	cacctttgga	360
cagggcacca	agctcgagat	taaaggtgga	ggtggcagcg	gaggaggtgg	gtccggcggt	420
ggaggaagcg	gagggcgagg	gagccaggtc	caactccaag	aaagcggacc	gggtcttgtg	480
aagccatcag	aaactctttc	actgacttgt	actgtgagcg	gagtgtctct	ccccgattac	540

	ggggtgtctt	ggatcagaca	gccaccgggg	aagggtcttg	aatggattgg	agtgatttgg	600
	ggctctgaga	ctacttacta	ccaatcatcc	ctcaagtcac	gcgtcaccat	ctcaaaggac	660
	aactctaaga	atcagggtgc	actgaaactg	tcatctgtga	ccgcagccga	caccgccgtg	720
	tactattgcg	ctaagcatta	ctattatggc	gggagctacg	caatggatta	ctggggacag	780
5	ggtactcttg	tcaccgtgtc	cagcaccact	accccgagc	cgaggccacc	caccccggt	840
	cctaccatcg	cctcccagcc	tctgtccctg	cgcccgagg	catgtagacc	cgcagctggt	900
	ggggccgtgc	ataccggggg	tcttgacttc	gcctgcgata	tctacatttg	ggcccctctg	960
	gctggtactt	gcggggtcct	gctgctttca	ctcgtgatca	ctctttactg	taagcgcggt	1020
	cggaagaagc	tgctgtacat	ctttaagcaa	cccttcatga	ggcctgtgca	gactactcaa	1080
10	gaggaggacg	gctgttcatg	ccggttccca	gaggaggagg	aaggcggtg	cgaactgcgc	1140
	gtgaaattca	gccgcagcgc	agatgctcca	gcctacaagc	aggggcagaa	ccagctctac	1200
	aacgaactca	atcttggtcg	gagagaggag	tacgacgtgc	tggacaagcg	gagaggacgg	1260
	gaccagaaaa	tgggcgggaa	gccgcgcaga	aagaatcccc	aagagggcct	gtacaacgag	1320
	ctccaaaagg	ataagatggc	agaagcctat	agcgagattg	gtatgaaagg	ggaacgcaga	1380
15	agaggcaaa	gccacgacgg	actgtaccag	ggactcagca	ccgccaccaa	ggacacctat	1440
	gacgtcttct	acatgcaggc	cctgccgcct	cg			1473
	<210>	91					
	<211>	1473					
	<212>	ДНК					
20	<213>	Искусственная последовательность					
	<220>						
	<221>	источник					
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"					
25	<400>	91					
	atggctctgc	ccgtgaccgc	actcctcctg	ccactggctc	tgctgcttca	cgccgctcgc	60
	ccacaagtcc	agcttcaaga	atcagggcct	ggtctggtga	agccatctga	gactctgtcc	120
	ctcacttgca	ccgtgagcgg	agtgtccctc	ccagactacg	gagtgagctg	gattagacag	180
	cctcccggaa	agggactgga	gtggatcgga	gtgatttggg	gtagcgaaac	cacttactat	240
30	tcatcttccc	tgaagtcacg	ggtcaccatt	tcaaaggata	actcaaagaa	tcaagtgagc	300
	ctcaagctct	catcagtcac	cgccgctgac	accgccgtgt	attactgtgc	caagcattac	360
	tactatggag	ggtcctacgc	catggactac	tggggccagg	gaactctggt	caactgtgtca	420
	tctggtggag	gaggtagcgg	aggaggcggg	agcgggtggg	gtggctccgg	aggtggcgga	480
	agcgaaatcg	tgatgaccca	gagccctgca	accctgtccc	tttctcccgg	ggaacgggct	540
35	accctttctt	gtcgggcatc	acaagatata	tcaaaaatacc	tcaattggta	tcaacagaag	600
	ccgggacagg	cccctaggct	tcttatctac	cacacctctc	gcctgcatag	cgggattccc	660
	gcacgcttta	gcggggtctg	aagcgggacc	gactacactc	tgaccatctc	atctctccag	720
	cccaggagct	tcgccgtcta	cttctgccag	cagggttaaca	ccctgccgta	caccttcggc	780
	cagggcacca	agcttgagat	caaaaccact	actcccgtct	caaggccacc	caccctgcc	840
40	ccgaccatcg	cctctcagcc	gctttccctg	cgcccgagg	catgtagacc	cgcagctggt	900
	ggggccgtgc	ataccggggg	tcttgacttc	gcctgcgata	tctacatttg	ggcccctctg	960
	gctggtactt	gcggggtcct	gctgctttca	ctcgtgatca	ctctttactg	taagcgcggt	1020
	cggaagaagc	tgctgtacat	ctttaagcaa	cccttcatga	ggcctgtgca	gactactcaa	1080
	gaggaggacg	gctgttcatg	ccggttccca	gaggaggagg	aaggcggtg	cgaactgcgc	1140
45	gtgaaattca	gccgcagcgc	agatgctcca	gcctacaagc	aggggcagaa	ccagctctac	1200
	aacgaactca	atcttggtcg	gagagaggag	tacgacgtgc	tggacaagcg	gagaggacgg	1260
	gaccagaaaa	tgggcgggaa	gccgcgcaga	aagaatcccc	aagagggcct	gtacaacgag	1320
	ctccaaaagg	ataagatggc	agaagcctat	agcgagattg	gtatgaaagg	ggaacgcaga	1380

	agaggcaaaag gccacgacgg actgtaccag ggactcagca ccgccacca ggacacctat	1440
	gacgctcttc acatgcaggc cctgccgcct cgg	1473
	<210> 92	
	<211> 1473	
5	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<221> источник	
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический	
10	полинуклеотид"	
	<400> 92	
	atggctctgc ccgtgaccgc actcctcctg ccactggctc tgctgcttca cgccgctcgc	60
	ccacaagtcc agcttcaaga atcagggcct ggtctggtga agccatctga gactctgtcc	120
	ctcacttgca ccgtgagcgg agtgtccctc ccagactacg gagtgagctg gattagacag	180
15	cctccccgga agggactgga gtggatcgga gtgatttggg gtagcgaaac cacttactat	240
	caatcttccc tgaagtcacg ggtcaccatt tcaaaggata actcaaagaa tcaagtgagc	300
	ctcaagctct catcagtcac cgccgctgac accgccgtgt attactgtgc caagcattac	360
	tactatggag ggtcctacgc catggactac tggggccagg gaactctggt cactgtgtca	420
	tctggtggag gaggtagcgg aggaggcggg agcggtgagg gtggctccgg aggcggtggg	480
20	tcagaaatcg tgatgacca gagccctgca accctgtccc tttctcccgg ggaacgggct	540
	accctttctt gtcgggcac acaaagatat tcaaaaatacc tcaattggta tcaacagaag	600
	ccgggacagg cccctaggct tcttatctac cacacctctc gcctgcatag cgggattccc	660
	gcacgcttta gcgggtctgg aagcgggacc gactacactc tgaccatctc atctctccag	720
	cccgaggact tcgccgtcta cttctgccag cagggttaaca ccctgccgta caccttcggc	780
25	cagggcacca agcttgagat caaaaccact actcccgtc caaggccacc caccctgcc	840
	ccgaccatcg cctctcagcc gctttccctg cgtccggagg catgtagacc cgcagctggt	900
	ggggccgtgc ataccgggg tcttgacttc gcctgcgata tctacatttg ggcccctctg	960
	gctggtactt gcggggtcct gctgctttca ctcgtgatca ctctttactg taagcgcggt	1020
	cggaagaagc tgctgtacat ctttaagcaa cccttcatga ggctgtgca gactactcaa	1080
30	gaggaggacg gctgttcatg ccggttccca gaggaggagg aaggcggctg cgaactgcgc	1140
	gtgaaattca gccgcagcgc agatgctcca gcctacaagc aggggcagaa ccagctctac	1200
	aacgaactca atcttggtcg gagagaggag tacgacgtgc tggacaagcg gagaggacgg	1260
	gacccagaaa tgggcgggaa gccgcgcaga aagaatcccc aagagggcct gtacaacgag	1320
	ctccaaaagg ataagatggc agaagcctat agcgagattg gtatgaaagg ggaacgcaga	1380
35	agaggcaaaag gccacgacgg actgtaccag ggactcagca ccgccacca ggacacctat	1440
	gacgctcttc acatgcaggc cctgccgcct cgg	1473
	<210> 93	
	<211> 1473	
	<212> ДНК	
40	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<221> источник	
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический	
45	полинуклеотид"	
	<400> 93	
	atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg	60
	cccgaaattg tgatgacca gtcaccgc actcttagcc tttcaccgg tgagcgcgca	120
	accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaaatacc ttaattggta tcaacagaag	180

	cccggacagg	ctcctcgcct	tctgatctac	cacaccagcc	ggctccattc	tggaatccct	240
	gccaggttca	gcggtagcgg	atctgggacc	gactacaccc	tcactatcag	ctcactgcag	300
	ccagaggact	tcgctgtcta	tttctgtcag	caagggaaca	ccctgcccta	cacctttgga	360
	cagggcacca	agctcgagat	taaaggtgga	ggtggcagcg	gaggaggtgg	gtccggcggt	420
5	ggaggaagcg	gaggcggtgg	gagccaggtc	caactccaag	aaagcggacc	gggtcttgtg	480
	aagccatcag	aaactctttc	actgacttgt	actgtgagcg	gagtgtctct	ccccgattac	540
	ggggtgtctt	ggatcagaca	gccaccgggg	aagggctctg	aatggattgg	agtgatttgg	600
	ggctctgaga	ctacttacta	caactcatcc	ctcaagtcac	gcgtcaccat	ctcaaaggac	660
	aactctaaga	atcagggtgc	actgaaactg	tcattctgtga	ccgcagccga	caccgccgtg	720
10	tactattgcg	ctaagcatta	ctattatggc	gggagctacg	caatggatta	ctggggacag	780
	ggtactctgg	tcaccgtgtc	cagcaccact	accccagcac	cgaggccacc	caccccggt	840
	cctaccatcg	cctcccagcc	tctgtccctg	cgccggagg	catgtagacc	cgagctggt	900
	ggggccgtgc	ataccggggg	tcttgacttc	gcctgcgata	tctacatttg	ggcccctctg	960
	gctggtactt	gcggggctct	gctgctttca	ctcgtgatca	ctctttactg	taagcgcggt	1020
15	cggaagaagc	tgctgtacat	ctttaagcaa	cccttcatga	ggcctgtgca	gactactcaa	1080
	gaggaggacg	gctgttcatg	ccggttccca	gaggaggagg	aaggcggtg	cgaactgcgc	1140
	gtgaaattca	gccgcagcgc	agatgctcca	gcctacaagc	aggggcagaa	ccagctctac	1200
	aacgaactca	atcttggtcg	gagagaggag	tacgacgtgc	tggaacaagc	gagaggacgg	1260
	gacccagaaa	tgggcgggaa	gccgcgcaga	aagaatcccc	aagagggcct	gtacaacgag	1320
20	ctccaaaagg	ataagatggc	agaagcctat	agcgagattg	gtatgaaagg	ggaacgcaga	1380
	agaggcaaa	gccacgacgg	actgtaccag	ggactcagca	ccgccacca	ggacacctat	1440
	gacgctcttc	acatgcaggc	cctgccgcct	cgg			1473
	<210> 94						
	<211> 1473						
25	<212> ДНК						
	<213> Искусственная последовательность						
	<220>						
	<221> источник						
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический						
30	полинуклеотид"						
	<400> 94						
	atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg	60
	cccgaaattg	tgatgaccca	gtcaccgcgc	actcttagcc	tttaccgcgg	tgagcgcgca	120
	accctgtctt	gcagagcctc	ccaagacatc	tcaaaaatacc	ttaattggta	tcaacagaag	180
35	cccggacagg	ctcctcgcct	tctgatctac	cacaccagcc	ggctccattc	tggaatccct	240
	gccaggttca	gcggtagcgg	atctgggacc	gactacaccc	tcactatcag	ctcactgcag	300
	ccagaggact	tcgctgtcta	tttctgtcag	caagggaaca	ccctgcccta	cacctttgga	360
	cagggcacca	agctcgagat	taaaggtgga	ggtggcagcg	gaggaggtgg	gtccggcggt	420
	ggaggaagcg	gaggcggtgg	gagccaggtc	caactccaag	aaagcggacc	gggtcttgtg	480
40	aagccatcag	aaactctttc	actgacttgt	actgtgagcg	gagtgtctct	ccccgattac	540
	ggggtgtctt	ggatcagaca	gccaccgggg	aagggctctg	aatggattgg	agtgatttgg	600
	ggctctgaga	ctacttacta	caactcatcc	ctcaagtcac	gcgtcaccat	ctcaaaggac	660
	aactctaaga	atcagggtgc	actgaaactg	tcattctgtga	ccgcagccga	caccgccgtg	720
	tactattgcg	ctaagcatta	ctattatggc	gggagctacg	caatggatta	ctggggacag	780
45	ggtactctgg	tcaccgtgtc	cagcaccact	accccagcac	cgaggccacc	caccccggt	840
	cctaccatcg	cctcccagcc	tctgtccctg	cgccggagg	catgtagacc	cgagctggt	900
	ggggccgtgc	ataccggggg	tcttgacttc	gcctgcgata	tctacatttg	ggcccctctg	960
	gctggtactt	gcggggctct	gctgctttca	ctcgtgatca	ctctttactg	taagcgcggt	1020

	cggaagaagc	tgctgtacat	ctttaagcaa	cccttcatga	ggcctgtgca	gactactcaa	1080
	gaggaggacg	gctgttcatg	ccggttccca	gaggaggagg	aaggcggctg	cgaactgcgc	1140
	gtgaaattca	gccgcagcgc	agatgctcca	gcctacaagc	aggggcagaa	ccagctctac	1200
	aacgaactca	atcttggctc	gagagaggag	tacgacgtgc	tggacaagcg	gagaggacgg	1260
5	gacccagaaa	tgggcgggaa	gccgcgcaga	aagaatcccc	aagagggcct	gtacaacgag	1320
	ctccaaaagg	ataagatggc	agaagcctat	agcgagattg	gtatgaaagg	ggaacgcaga	1380
	agaggcaaa	gccacgacgg	actgtaccag	ggactcagca	ccgccaccaa	ggacacctat	1440
	gacgctcttc	acatgcaggc	cctgccgcct	cgg			1473
	<210> 95						
10	<211> 1473						
	<212> ДНК						
	<213> Искусственная последовательность						
	<220>						
	<221> источник						
15	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"						
	<400> 95						
	atggctctgc	ccgtgaccgc	actcctcctg	ccactggctc	tgctgcttca	cgccgctcgc	60
	ccacaagtcc	agcttcaaga	atcagggcct	ggtctggtga	agccatctga	gactctgtcc	120
20	ctcacttgca	ccgtgagcgg	agtgtccctc	ccagactacg	gagtgagctg	gattagacag	180
	cctcccggaa	agggactgga	gtggatcgga	gtgatttggg	gtagcgaaac	cacttactat	240
	aactcttccc	tgaagtcacg	ggtcaccatt	tcaaaggata	actcaaagaa	tcaagtgagc	300
	ctcaagctct	catcagtcac	cgccgctgac	accgccgtgt	attactgtgc	caagcattac	360
	tactatggag	ggtcctacgc	catggactac	tggggccagg	gaactctggg	caactgtgtca	420
25	tctggtggag	gaggtagcgg	aggaggcggg	agcgggtggg	gtggctccgg	aggtggcgga	480
	agcgaaatcg	tgatgaccca	gagccctgca	accctgtccc	tttctcccgg	ggaacgggct	540
	accctttctt	gtcgggcatc	acaagatatc	tcaaaatacc	tcaattggta	tcaacagaag	600
	ccgggacagg	cccctaggct	tcttatctac	cacacctctc	gcctgcatag	cgggattccc	660
	gcacgcttta	gcggggtctg	aagcgggacc	gactacactc	tgaccatctc	atctctccag	720
30	cccgaggact	tcgccgtcta	cttctgccag	cagggttaaca	ccctgccgta	caccttcggc	780
	cagggcacca	agcttgagat	caaaaccact	actcccgtc	caaggccacc	cacccttgcc	840
	ccgaccatcg	cctctcagcc	gctttccctg	cgccggagg	catgtagacc	cgagctggt	900
	ggggccgtgc	ataccggggg	tcttgacttc	gcctgcgata	tctacatttg	ggcccctctg	960
	gctggtactt	gcggggtcct	gctgctttca	ctcgtgatca	ctctttactg	taagcgcggt	1020
35	cggaagaagc	tgctgtacat	ctttaagcaa	cccttcatga	ggcctgtgca	gactactcaa	1080
	gaggaggacg	gctgttcatg	ccggttccca	gaggaggagg	aaggcggctg	cgaactgcgc	1140
	gtgaaattca	gccgcagcgc	agatgctcca	gcctacaagc	aggggcagaa	ccagctctac	1200
	aacgaactca	atcttggctc	gagagaggag	tacgacgtgc	tggacaagcg	gagaggacgg	1260
	gacccagaaa	tgggcgggaa	gccgcgcaga	aagaatcccc	aagagggcct	gtacaacgag	1320
40	ctccaaaagg	ataagatggc	agaagcctat	agcgagattg	gtatgaaagg	ggaacgcaga	1380
	agaggcaaa	gccacgacgg	actgtaccag	ggactcagca	ccgccaccaa	ggacacctat	1440
	gacgctcttc	acatgcaggc	cctgccgcct	cgg			1473
	<210> 96						
	<211> 1458						
45	<212> ДНК						
	<213> Искусственная последовательность						
	<220>						
	<221> источник						

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 96

	atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg	60
5	cccgaaattg	tgatgaccga	gtcaccgcgc	actcttagcc	tttcacccgg	tgagcgcgca	120
	accctgtctt	gcagagcctc	ccaagacatc	tcaaaaatacc	ttaattggta	tcaacagaag	180
	cccgacagag	ctcctcgcct	tctgatctac	cacaccagcc	ggctccattc	tggaatccct	240
	gccaggttca	gcggtagcgg	atctgggacc	gactacaccc	tcactatcag	ctcactgcag	300
	ccagaggact	tcgctgtcta	tttctgtcag	caagggaaca	ccctgcccta	cacctttgga	360
10	cagggcacca	agctcgagat	taaaggtgga	ggtggcagcg	gaggaggtgg	gtccggcggt	420
	ggaggaagcc	aggtccaact	ccaagaaagc	ggaccggggtc	ttgtgaagcc	atcagaaaact	480
	ctttcactga	cttgactgtg	gagcggagtg	tctctccccg	attacgggggt	gtcttggtatc	540
	agacagccac	cggggaaggg	tctggaatgg	attggagtga	tttggggctc	tgagactact	600
	tactacaact	catccctcaa	gtcacgcgtc	accatctcaa	aggacaactc	taagaatcag	660
15	gtgtcactga	aactgtcatc	tgtgaccgca	gccgacaccg	ccgtgtacta	ttgcgctaag	720
	cattactatt	atggcgggag	ctacgcaatg	gattactggg	gacagggtag	tctggtcacc	780
	gtgtccagca	ccactacccc	agcaccgagg	ccaccacccc	cggctcctac	catcgctcc	840
	cagcctctgt	ccctgcgtcc	ggaggcatgt	agaccgcgag	ctggtggggc	cgtgcatacc	900
	cgggggtcttg	acttcgcctg	cgatatctac	atttgggccc	ctctggctgg	tacttgcggg	960
20	gtcctgctgc	tttactcgt	gatcactctt	tactgtaagc	gcggtcggaa	gaagctgctg	1020
	tacatcttta	agcaaccctt	catgaggcct	gtgcagacta	ctcaagagga	ggacggctgt	1080
	tcatgccggg	tcccagagga	ggaggaaggc	ggctgcgaac	tgcgctgtaa	attcagccgc	1140
	agcgcagatg	ctccagccta	caagcagggg	cagaaccagc	tctacaacga	actcaatctt	1200
	ggtcggagag	aggagtacga	cgtgctggac	aagcggagag	gacgggaccc	agaaatgggc	1260
25	gggaagccgc	gcagaaagaa	tccccaagag	ggcctgtaca	acgagctcca	aaaggataag	1320
	atggcagaag	cctatagcga	gattgggtatg	aaaggggaac	gcagaagagg	caaaggccac	1380
	gacggactgt	accagggact	cagcaccgcc	accaaggaca	cctatgacgc	tcttcacatg	1440
	cagggccctgc	cgccctcgg					1458

<210> 97

30 <211> 813

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

35 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 97

	atggccctgc	ccgtcaccgc	tctgctgctg	ccccttgctc	tgcttcttca	tgacagcaagg	60
	ccggacatcc	agatgaccga	aaccacctca	tccctctctg	cctctcttgg	agacaggggtg	120
40	accatttctt	gtcgcgccag	ccaggacatc	agcaagtatc	tgaactggta	tcagcagaag	180
	ccggacggaa	ccgtgaagct	cctgatctac	catacctctc	gcctgcatag	cggcgtgccc	240
	tcacgcttct	ctggaagcgg	atcaggaacc	gattattctc	tcactatttc	aaatcttgag	300
	caggaagata	ttgccaccta	tttctgccag	cagggttaata	ccctgcccta	caccttcgga	360
	ggagggacca	agctcgaaat	caccgggtgga	ggaggcagcg	gcggtggagg	gtctgggtgga	420
45	ggtggttctg	aggtgaagct	gcaagaatca	ggccctggac	ttgtggcccc	ttcacagtcc	480
	ctgagcgtga	cttgaccctg	gtccggagtc	tccctgcccg	actacggagt	gtcatggatc	540
	agacaacctc	cacggaaagg	actggaatgg	ctcgggtgtca	tctggggtag	cgaaactact	600
	tactacaatt	cagccctcaa	aagcaggctg	actattatca	aggacaacag	caagtcccaa	660

gtcttttctta agatgaactc actccagact gacgacaccg caatctacta ttgtgctaag 720
cactactact acggaggatc ctacgctatg gattactggg gacaaggtag ttccgtcact 780
gtctctttcac accatcatca ccatcaccat cac 813

<210> 98

5 <211> 271

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

10 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 98

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

15 His Ala Ala Arg Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu

20 25 30

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

35 40 45

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr

20 50 55 60

Val Lys Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro

65 70 75 80

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile

85 90 95

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

100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu

30 130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly

165 170 175

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

180 185 190

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser

195 200 205

Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys

40 210 215 220

Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys

225 230 235 240

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

245 250 255

45 Thr Ser Val Thr Val Ser Ser His His His His His His His

260 265 270

<210> 99

<211> 1458

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

5 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 99

	atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg	60
	ccggacatcc agatgacaca gactacatcc tccctgtctg cctctctggg agacagagtc	120
10	accatcagtt gcagggcaag tcaggacatt agtaaatatt taaattggta tcagcagaaa	180
	ccagatggaa ctgttaaact cctgatctac catacatcaa gattacactc aggagtccca	240
	tcaaggttca gtggcagtggt gtctggaaca gattattctc tcaccattag caacctggag	300
	caagaagata ttgccactta cttttgccaa cagggttaata cgcttccgta cacgttcgga	360
	ggggggacca agctggagat cacagggtggc ggtggctcgg gcggtgggtg gtcgggtggc	420
15	ggcggatctg aggtgaaaact gcaggagtca ggacctggcc tgggtggcgcc ctacacagagc	480
	ctgtccgtca catgcaactgt ctcaggggtc tcattacccg actatgggtg aagctggatt	540
	cgccagcctc cacgaaaggg tctggagtgg ctgggagtaa tatggggtag tgaaccaca	600
	tactataatt cagctctcaa atccagactg accatcatca aggacaactc caagagccaa	660
	gttttcttaa aaatgaacag tctgcaaact gatgacacag ccatttacta ctgtgccaaa	720
20	cattattact acggtggtag ctatgctatg gactactggg gccaaagAAC ctcagtcacc	780
	gtctcctcaa ccacgacgcc agcgccgcga ccaccaacac cggcgcccac catcgctcg	840
	cagccccctgt ccctgcgccc agaggcgtgc cggccagcgg cggggggcgc agtgcacacg	900
	agggggctgg acttcgcctg tgatatctac atctgggcgc ccttggccgg gacttgtggg	960
	gtccttctcc tgtcactggt tatcaccctt tactgcaaac ggggcagaaa gaaactcctg	1020
25	tatatattca aacaaccatt tatgagacca gtacaaacta ctcaagagga agatggctgt	1080
	agctgccgat ttccagaaga agaagaagga ggatgtgaac tgagagtga gttcagcagg	1140
	agcgcagacg ccccgcgta caagcagggc cagaaccagc tctataacga gctcaatcta	1200
	ggacgaagag aggagtacga tgttttgac aagagacgtg gccgggaccc tgagatgggg	1260
	ggaaagccga gaaggaagaa ccctcaggaa ggctgtaca atgaactgca gaaagataag	1320
30	atggcggagg cctacagtga gattgggatg aaaggcgagc gccggagggg caaggggcac	1380
	gatggccttt accagggtct cagtacagcc accaaggaca cctacgacgc cttcacatg	1440
	caggccctgc cccctcgc	1458

<210> 100

<211> 1184

35 <212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

40 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 100

	cgtgaggctc cgggtgcccgt cagtgggcag agcgcacatc gccacagtc cccgagaagt	60
	tggggggagg ggtcggcaat tgaaccggtg cctagagaag gtggcgcggg gtaaaactggg	120
	aaagtgatgt cgtgtactgg ctccgccttt ttcccagggt tgggggagaa ccgtatataa	180
45	gtgcagtagt cgccgtgaac gttctttttc gcaacgggtt tgccgccaga acacaggtaa	240
	gtgccgtgtg tggttccccgc gggcctggcc tctttacggg ttatggccct tgcgtgcctt	300
	gaattacttc cacctggctg cagtacgtga ttcttgatcc cgagcttcgg gttggaagtg	360
	ggtgggagag ttcgaggcct tgcgcttaag gagccccttc gcctcgtgct tgagttgagg	420

cctggcctgg gcgctggggc cgccgcgtgc gaatctggtg gcaccttcgc gcctgtctcg 480
ctgcttttcga taagtctcta gccattttaa atttttgatg acctgctgcg acgctttttt 540
tctggcaaga tagtcttgta aatgcggggc aagatctgca cactgggtatt tcggtttttg 600
gggcccgcggg cggcgcacggg gcccgctgctg cccagcgcac atgttcggcg aggcggggcc 660
5 tgcgagcgcg gccaccgaga atcggacggg ggtagtctca agctggcccg cctgctctgg 720
tgcctggcct cgccgccgctg tgtatcgccc cgccctgggc ggcaaggctg gcccggtcgg 780
caccagttgc gtgagcggaa agatggccgc ttcccggccc tgctgcaggg agctcaaaat 840
ggaggacgcg gcgctcggga gagcggggcg gtgagtcacc cacacaaagg aaaaggcct 900
ttccgtcctc agccgtcgct tcatgtgact ccacggagta ccgggcgccg tccaggcacc 960
10 tcgattagtt ctcgagcttt tggagtacgt cgtcttttagg ttgggggggag gggttttatg 1020
cgatggagtt tccccacact gagtgggtgg agactgaagt taggccagct tggcacttga 1080
tgtaattctc cttggaattt gccctttttg agtttggatc ttggttcatt ctcaagcctc 1140
agacagtggg tcaaagtttt tttcttccat ttcaggtgtc gtga 1184
<210> 101
15 <211> 336
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
20 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полинуклеотид"
<400> 101
agagtgaagt tcagcaggag cgcagacgcc cccgcgtaca agcagggcca gaaccagctc 60
tataacgagc tcaatctagg acgaagagag gactacgatg ttttggacaa gagacgtggc 120
25 cgggaccctg agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat 180
gaactgcaga aagataagat ggcggaggcc tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc 240
cggaggggca aggggcacga tggcctttac caggggtctca gtacagccac caaggacacc 300
tacgacgccc ttcacatgca ggccctgccc cctcgc 336
<210> 102
30 <211> 230
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
35 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 102
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15
40 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
45 50 55 60
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

RU 2752918 C2

		85		90		95													
		Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser		
		100								105					110				
		Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro		
5		115							120					125					
		Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln		
		130							135				140						
		Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala		
		145					150					155					160		
10		Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr		
						165				170					175				
		Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu		
					180					185					190				
		Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser		
15				195					200					205					
		Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser		
		210						215					220						
		Leu	Ser	Leu	Gly	Lys	Met												
		225					230												
20		<210>	103																
		<211>	690																
		<212>	ДНК																
		<213>	Искусственная последовательность																
		<220>																	
25		<221>	источник																
		<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"																
		<400>	103																
		gagagcaagt	acggccctcc	ctgccccct	tgccctgccc	ccgagttcct	gggcggaacc											60	
30		agcgtgttcc	tggtcccccc	caagcccaag	gacaccctga	tgatcagccg	gacccccgag											120	
		gtgacctgtg	tggtggtgga	cgtgtcccag	gaggaccccg	aggtccagtt	caactggtac											180	
		gtggacggcg	tgagagtgca	caacgccaaag	accaagcccc	gggaggagca	gttcaatagc											240	
		acctaccggg	tggtgtccgt	gctgaccgtg	ctgcaccagg	actggctgaa	cggcaaggaa											300	
		tacaagtgtg	aggtgtccaa	caagggcctg	cccagcagca	tcgagaaaac	catcagcaag											360	
35		gccaaaggcc	agcctcggga	gccccagggtg	tacaccctgc	cccctagcca	agaggagatg											420	
		accaagaacc	aggtgtccct	gacctgcctg	gtgaagggtt	tctaccccag	cgacatcgcc											480	
		gtggagtggg	agagcaacgg	ccagcccag	aacaactaca	agaccacccc	ccctgtgctg											540	
		gacagcgacg	gcagcttctt	cctgtacagc	cggctgaccg	tgacaagag	ccggtggcag											600	
		gagggcaacg	tcttttagctg	ctccgtgatg	cacgaggccc	tgacaacca	ctacaccag											660	
40		aagagcctga	gcctgtccct	gggcaagatg														690	
		<210>	104																
		<211>	400																
		<212>	ДНК																
		<213>	Искусственная последовательность																
45		<220>																	
		<221>	источник																
		<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"																

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(400)
 <223> /примечание="Эта последовательность может охватывать 100-400 нуклеотидов"
 5 <220>
 <221> источник
 <223> //примечание="См. замены и предпочтительные варианты осуществления
 в описании на дату подачи, в разделе Подробное описание"
 <400> 104
 10 аааааааааа аааааааааа аааааааааа аааааааааа аааааааааа аааааааааа 60
 аааааааааа аааааааааа аааааааааа аааааааааа аааааааааа аааааааааа 120
 аааааааааа аааааааааа аааааааааа аааааааааа аааааааааа аааааааааа 180
 аааааааааа аааааааааа аааааааааа аааааааааа аааааааааа аааааааааа 240
 аааааааааа аааааааааа аааааааааа аааааааааа аааааааааа аааааааааа 300
 15 аааааааааа аааааааааа аааааааааа аааааааааа аааааааааа аааааааааа 360
 аааааааааа аааааааааа аааааааааа аааааааааа аааааааааа аааааааааа 400
 <210> 105
 <211> 40
 <212> ПРТ
 20 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(40)
 <223> /примечание="Эта последовательность может охватывать 1-10 'Gly-Gly-Gly-Ser'
 повторяющихся единиц"
 30 <220>
 <221> источник
 <223> //примечание="См. замены и предпочтительные варианты осуществления
 в описании на дату подачи, в разделе Подробное описание"
 <400> 105
 35 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
 20 25 30
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
 40 35 40
 <210> 106
 <211> 20
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 45 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"

<400> 106
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 1 5 10 15
 Gly Gly Gly Ser
 5 20
 <210> 107
 <211> 15
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 10 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 107
 15 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15
 <210> 108
 <211> 4
 <212> ПРТ
 20 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 25 <400> 108
 Gly Gly Gly Ser
 1
 <210> 109
 <211> 244
 30 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 35 полипептид"
 <400> 109
 Gln Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr
 40 20 25 30
 Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
 50 55 60
 45 Lys Gly Gln Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Ser Cys
 85 90 95

RU 2752918 C2

Ala Arg Lys Thr Ile Ser Ser Val Val Asp Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
5 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Leu Thr Gln Ser Pro Lys
130 135 140
Phe Met Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala
145 150 155 160
Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
10 165 170 175
Gln Ser Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Ser Ala Thr Tyr Arg Asn Ser Gly
180 185 190
Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
195 200 205
15 Thr Ile Thr Asn Val Gln Ser Lys Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln
210 215 220
Tyr Asn Arg Tyr Pro Tyr Thr Ser Phe Phe Phe Thr Lys Leu Glu Ile
225 230 235 240
Lys Arg Arg Ser
20 <210> 110
<211> 464
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
25 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 110
Gln Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser
30 1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 35 40 45
Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Gln Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Ser Cys
40 85 90 95
Ala Arg Lys Thr Ile Ser Ser Val Val Asp Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
45 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Leu Thr Gln Ser Pro Lys
130 135 140
Phe Met Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala
145 150 155 160

RU 2752918 C2

Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175
Gln Ser Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Ser Ala Thr Tyr Arg Asn Ser Gly
180 185 190
5 Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
195 200 205
Thr Ile Thr Asn Val Gln Ser Lys Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln
210 215 220
10 Tyr Asn Arg Tyr Pro Tyr Thr Ser Phe Phe Phe Thr Lys Leu Glu Ile
225 230 235 240
Lys Arg Arg Ser Lys Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp
245 250 255
Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu
260 265 270
15 Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu
275 280 285
Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val
290 295 300
Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His
20 305 310 315 320
Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys
325 330 335
His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
340 345 350
25 Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
355 360 365
Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
370 375 380
Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
30 385 390 395 400
Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
405 410 415
Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
420 425 430
35 Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
435 440 445
Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455 460
<210> 111
40 <211> 246
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
45 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 111
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

RU 2752918 C2

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

<210> 112
 <211> 439
 <212> ПРТ
 35 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"
 40 <400> 112
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
 20 25 30
 45 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

RU 2752918 C2

	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Asn	Leu	Glu	Gln
	65					70					75					80
	Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Gly	Asn	Thr	Leu	Pro	Tyr
						85					90					95
5	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Thr	Gly	Ser	Thr	Ser	Gly
						100					105				110	
	Ser	Gly	Lys	Pro	Gly	Ser	Gly	Glu	Gly	Ser	Thr	Lys	Gly	Glu	Val	Lys
						115					120				125	
	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Ala	Pro	Ser	Gln	Ser	Leu	Ser
10						130					135				140	
	Val	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Val	Ser	Leu	Pro	Asp	Tyr	Gly	Val	Ser
	145					150					155					160
	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Arg	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu	Gly	Val	Ile
						165					170					175
15	Trp	Gly	Ser	Glu	Thr	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Ser	Ala	Leu	Lys	Ser	Arg	Leu
						180				185					190	
	Thr	Ile	Ile	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	Ser	Gln	Val	Phe	Leu	Lys	Met	Asn
						195				200					205	
	Ser	Leu	Gln	Thr	Asp	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys	His	Tyr
20						210				215					220	
	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Ser	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser
	225					230					235					240
	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys
						245					250					255
25	Pro	Met	Phe	Trp	Val	Leu	Val	Val	Val	Gly	Gly	Val	Leu	Ala	Cys	Tyr
						260				265					270	
	Ser	Leu	Leu	Val	Thr	Val	Ala	Phe	Ile	Ile	Phe	Trp	Val	Lys	Arg	Gly
						275				280					285	
	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val
30						290				295					300	
	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Glu	Glu	Glu
	305					310					315					320
	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala
						325					330					335
35	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu
						340				345					350	
	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp
						355				360					365	
	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu
40						370				375					380	
	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile
	385					390					395					400
	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr
						405					410					415
45	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met
						420				425					430	
	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg	Leu									
						435										

<210> 113

<211> 819

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

5 <220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 113

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

RU 2752918 C2

	305		310		315		320	
	Glu Gly Gly Cys	Glu Leu Arg Val	Lys Phe Ser Arg	Ser Ala Asp Ala				
		325		330		335		
5	Pro Ala Tyr Gln	Gln Gly Gln Asn	Gln Leu Tyr Asn	Glu Leu Asn Leu				
		340		345		350		
	Gly Arg Arg Glu	Glu Tyr Asp Val	Leu Asp Lys Arg	Arg Gly Arg Asp				
		355		360		365		
	Pro Glu Met Gly	Gly Lys Pro Arg	Arg Lys Asn Pro	Gln Glu Gly Leu				
		370		375		380		
10	Tyr Asn Glu Leu	Gln Lys Asp Lys	Met Ala Glu Ala	Tyr Ser Glu Ile				
		385		390		395		400
	Gly Met Lys Gly	Glu Arg Arg Arg	Gly Lys Gly His	Asp Gly Leu Tyr				
		405		410		415		
	Gln Gly Leu Ser	Thr Ala Thr Lys	Asp Thr Tyr Asp	Ala Leu His Met				
15		420		425		430		
	Gln Ala Leu Pro	Pro Arg Leu Glu	Gly Gly Gly Glu	Gly Arg Gly Ser				
		435		440		445		
	Leu Leu Thr Cys	Gly Asp Val Glu	Glu Asn Pro Gly	Pro Arg Met Leu				
		450		455		460		
20	Leu Leu Val Thr	Ser Leu Leu Leu	Cys Glu Leu Pro	His Pro Ala Phe				
		465		470		475		480
	Leu Leu Ile Pro	Arg Lys Val Cys	Asn Gly Ile Gly	Ile Gly Glu Phe				
		485		490		495		
	Lys Asp Ser Leu	Ser Ile Asn Ala	Thr Asn Ile Lys	His Phe Lys Asn				
25		500		505		510		
	Cys Thr Ser Ile	Ser Gly Asp Leu	His Ile Leu Pro	Val Ala Phe Arg				
		515		520		525		
	Gly Asp Ser Phe	Thr His Thr Pro	Pro Leu Asp Pro	Gln Glu Leu Asp				
		530		535		540		
30	Ile Leu Lys Thr	Val Lys Glu Ile	Thr Gly Phe Leu	Leu Ile Gln Ala				
		545		550		555		560
	Trp Pro Glu Asn	Arg Thr Asp Leu	His Ala Phe Glu	Asn Leu Glu Ile				
		565		570		575		
	Ile Arg Gly Arg	Thr Lys Gln His	Gly Gln Phe Ser	Leu Ala Val Val				
35		580		585		590		
	Ser Leu Asn Ile	Thr Ser Leu Gly	Leu Arg Ser Leu	Lys Glu Ile Ser				
		595		600		605		
	Asp Gly Asp Val	Ile Ile Ser Gly	Asn Lys Asn Leu	Cys Tyr Ala Asn				
		610		615		620		
40	Thr Ile Asn Trp	Lys Lys Leu Phe	Gly Thr Ser Gly	Gln Lys Thr Lys				
		625		630		635		640
	Ile Ile Ser Asn	Arg Gly Glu Asn	Ser Cys Lys Ala	Thr Gly Gln Val				
		645		650		655		
	Cys His Ala Leu	Cys Ser Pro Glu	Gly Cys Trp Gly	Pro Glu Pro Arg				
45		660		665		670		
	Asp Cys Val Ser	Cys Arg Asn Val	Ser Arg Gly Arg	Glu Cys Val Asp				
		675		680		685		
	Lys Cys Asn Leu	Leu Glu Gly Glu	Pro Arg Glu Phe	Val Glu Asn Ser				

RU 2752918 C2

	690		695		700											
	Glu	Cys	Ile	Gln	Cys	His	Pro	Glu	Cys	Leu	Pro	Gln	Ala	Met	Asn	Ile
	705					710					715					720
	Thr	Cys	Thr	Gly	Arg	Gly	Pro	Asp	Asn	Cys	Ile	Gln	Cys	Ala	His	Tyr
5					725					730						735
	Ile	Asp	Gly	Pro	His	Cys	Val	Lys	Thr	Cys	Pro	Ala	Gly	Val	Met	Gly
				740					745					750		
	Glu	Asn	Asn	Thr	Leu	Val	Trp	Lys	Tyr	Ala	Asp	Ala	Gly	His	Val	Cys
				755					760					765		
10	His	Leu	Cys	His	Pro	Asn	Cys	Thr	Tyr	Gly	Cys	Thr	Gly	Pro	Gly	Leu
				770					775					780		
	Glu	Gly	Cys	Pro	Thr	Asn	Gly	Pro	Lys	Ile	Pro	Ser	Ile	Ala	Thr	Gly
	785					790					795					800
	Met	Val	Gly	Ala	Leu	Leu	Leu	Leu	Leu	Val	Val	Ala	Leu	Gly	Ile	Gly
15					805					810						815
	Leu	Phe	Met													
	<210>	114														
	<211>	245														
	<212>	ПРТ														
20	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
	<221>	источник														
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"														
25	<400>	114														
	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Thr	Thr	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Leu	Gly
	1				5					10					15	
	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Lys	Tyr
				20					25					30		
30	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Asp	Gly	Thr	Val	Lys	Leu	Leu	Ile
				35					40					45		
	Tyr	His	Thr	Ser	Arg	Leu	His	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
				50			55					60				
	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Asn	Leu	Glu	Gln
35	65					70					75					80
	Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Gly	Asn	Thr	Leu	Pro	Tyr
				85						90					95	
	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Thr	Gly	Ser	Thr	Ser	Gly
				100					105					110		
40	Ser	Gly	Lys	Pro	Gly	Ser	Gly	Glu	Gly	Ser	Thr	Lys	Gly	Glu	Val	Lys
				115					120					125		
	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Ala	Pro	Ser	Gln	Ser	Leu	Ser
				130					135					140		
	Val	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Val	Ser	Leu	Pro	Asp	Tyr	Gly	Val	Ser
45	145					150					155					160
	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Arg	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu	Gly	Val	Ile
					165						170					175
	Trp	Gly	Ser	Glu	Thr	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Ser	Ala	Leu	Lys	Ser	Arg	Leu

RU 2752918 C2

		180		185		190											
		Thr	Ile	Ile	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	Ser	Gln	Val	Phe	Leu	Lys	Met	Asn
		195							200					205			
		Ser	Leu	Gln	Thr	Asp	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys	His	Tyr
5		210						215					220				
		Tyr	Tyr	Gly	Gly	Ser	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser
		225					230					235				240	
		Val	Thr	Val	Ser	Ser											
						245											
10		<210>	115														
		<211>	467														
		<212>	ПРТ														
		<213>	Искусственная последовательность														
		<220>															
15		<221>	источник														
		<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"														
		<400>	115														
		Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Thr	Thr	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Leu	Gly
20		1			5					10					15		
		Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Lys	Tyr
				20					25					30			
		Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Asp	Gly	Thr	Val	Lys	Leu	Leu	Ile
			35				40					45					
25		Tyr	His	Thr	Ser	Arg	Leu	His	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
		50				55						60					
		Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Asn	Leu	Glu	Gln
		65			70					75						80	
		Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Gly	Asn	Thr	Leu	Pro	Tyr
30				85					90					95			
		Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Thr	Gly	Ser	Thr	Ser	Gly
				100					105					110			
		Ser	Gly	Lys	Pro	Gly	Ser	Gly	Glu	Gly	Ser	Thr	Lys	Gly	Glu	Val	Lys
			115					120					125				
35		Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Ala	Pro	Ser	Gln	Ser	Leu	Ser
		130				135						140					
		Val	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Val	Ser	Leu	Pro	Asp	Tyr	Gly	Val	Ser
		145			150					155						160	
		Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Arg	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu	Gly	Val	Ile
40				165					170					175			
		Trp	Gly	Ser	Glu	Thr	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Ser	Ala	Leu	Lys	Ser	Arg	Leu
			180					185					190				
		Thr	Ile	Ile	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	Ser	Gln	Val	Phe	Leu	Lys	Met	Asn
			195					200					205				
45		Ser	Leu	Gln	Thr	Asp	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys	His	Tyr
		210				215						220					
		Tyr	Tyr	Gly	Gly	Ser	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser
		225				230					235					240	

RU 2752918 C2

	Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro	
	245	250 255
	Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly	
	260	265 270
5	Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe	
	275	280 285
	Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu	
	290	295 300
	Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg	
10	305	310 315 320
	Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro	
	325	330 335
	Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala	
	340	345 350
15	Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr	
	355	360 365
	Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg	
	370	375 380
	Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met	
20	385	390 395 400
	Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu	
	405	410 415
	Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys	
	420	425 430
25	Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu	
	435	440 445
	Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu	
	450	455 460
	Pro Pro Arg	
30	465	
	<210> 116	
	<211> 735	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
35	<220>	
	<221> источник	
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"	
	<400> 116	
40	gaagtgcaac ttgtggaatc tgggtggagga cttgtgcaac ctggaagatc actgagactg	60
	tcatgtgcag cctcgggggt taccttcgac gactacgccca tgcactgggt gcgccaggct	120
	ccggggaagg gcctcgaatg ggtgtcgggc atcagctgga actccggttc cattggctat	180
	gcggactccg tgaaaggacg cttcacaatt tcccgggata acgccaagaa cagcctgtac	240
	ttgcagatga actccctgcg ggccgaggat accgccctgt actactgcgc taaggacaag	300
45	ggcgggtggat actacgactt ctggagcgga agcgactact ggggacaggg aactctggtc	360
	accgtgtcct ccggcgaggg gggctccggc ggcgggtgga gcgggggtgg agggtcgtcg	420
	tcggagctga ccagagacc cgcagtgtcc gtcgccctgg ggcagactgt gcggatcact	480
	tgccaaggag acagcctgcg gtcctactac gcgtcctggt atcagcagaa gccggggcag	540

	gccccagtc tctgtcatcta cggaaagaac aataggccca gcggaatccc tgaccgcttc	600
	tccgggtcat cctccggcaa caccgcctcc ctgaccatca cgggcgcgca ggccgaggac	660
	gaagccgatt actactgcaa ctcacgggat tccagcggat ggggtgttcgg aggaggaacc	720
	aagctcactg tgctc	735
5	<210> 117	
	<211> 744	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
10	<221> источник	
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"	
	<400> 117	
	caagtccaac tctgtccagtc cgggtgcagaa gtcaagaaac ccggagcttc cgtgaaagtg	60
15	tcctgcaagg cctcggggta taccttcaact tcctactaca tgactgggt ccggcaggcg	120
	ccgggacagg gactggaatg gatgggtatc atcaaccct ccggcggttc cactagctac	180
	gcccagaagt tccagggaag agtgaccatg acccgggaca cttccacttc gaccgtgtac	240
	atggaactga gcagcctgag gagcaggac accgccgtgt actactgtgc ccggcccag	300
	ggagtgtcct actacgattc ctccgtgctg gattactggg gacagggaaac acttgtgacc	360
20	gtgtcctcgg gaggagggcg aagcgggggc ggagggctctg ggggagggcg ctcccagtc	420
	gctctgacgc agcctgcgtc cgtgtccggg agccctggcc agagcattac tatttcatgc	480
	accggtacca gctccgacgt gggcggatat aagcacgtgt catggtacca gcatcaccgc	540
	ggaaaggccc caaagctgat gatctacgac gtgtcgaaca gaccgagcgg ggtgtcaa	600
	cgcttttccg gttcaaagtc gggcaacact gcctcactca ccgtgtcggg cctccaagcg	660
25	gaggacgaag cccactacta ctgcgtgtcc taccgcaact tcaactcctt ggtgttcggc	720
	accggcacca aggtcaccgt cctg	744
	<210> 118	
	<211> 2000	
	<212> ДНК	
30	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<221> источник	
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"	
35	<220>	
	<221> misc_feature	
	<222> (1)..(2000)	
	<223> /примечание="Эта последовательность может охватывать 50-2000 нуклеотидов"	
	<220>	
40	<221> источник	
	<223> //примечание="См. замены и предпочтительные варианты осуществления в описании на дату подачи, в разделе Подробное описание"	
	<400> 118	
	aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	60
45	aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	120
	aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	180
	aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	240
	aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	300

	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	360
	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	420
	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	480
	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	540
5	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	600
	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	660
	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	720
	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	780
	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	840
10	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	900
	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	960
	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	1020
	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	1080
	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	1140
15	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	1200
	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	1260
	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	1320
	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	1380
	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	1440
20	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	1500
	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	1560
	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	1620
	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	1680
	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	1740
25	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	1800
	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	1860
	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	1920
	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	1980
	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa					2000
30	<210> 119						
	<211> 373						
	<212> ПРТ						
	<213> Искусственная последовательность						
	<220>						
35	<221> источник						
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"						
	<400> 119						
	Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr						
40	1 5 10 15						
	Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe						
	20 25 30						
	Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr						
	35 40 45						
45	Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu						
	50 55 60						
	Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu						
	65 70 75 80						

RU 2752918 C2

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
85 90 95
Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
100 105 110
5 Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
115 120 125
Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
130 135 140
Gln Phe Gln Thr Leu Val Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr
10 145 150 155 160
Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
165 170 175
Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
180 185 190
15 Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
195 200 205
Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys
210 215 220
Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
20 225 230 235 240
Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
245 250 255
Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
260 265 270
25 Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
275 280 285
Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
290 295 300
Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
30 305 310 315 320
Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
325 330 335
Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
340 345 350
35 Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
355 360 365
Ala Leu Pro Pro Arg
370
<210> 120
40 <211> 1182
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
45 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полинуклеотид"
<400> 120
atggccctcc ctgtcactgc cctgcttctc cccctcgcac tcctgctcca cgccgctaga 60

ccacccggat ggtttctgga ctctccggat cgcccgtgga atcccccaac cttctcaccg 120
gcactcttgg ttgtgactga gggcgataat gcgaccttca cgtgctcggt ctccaacacc 180
tccgaatcat tcgtgctgaa ctgggtaccgc atgagcccgt caaaccagac cgacaagctc 240
gccgcgtttc cggaagatcg gtcgcaaccg ggacaggatt gtcggttccg cgtgactcaa 300
5 ctgccgaatg gcagagactt ccacatgagc gtggtccgcg ctaggcgaaa cgactccggg 360
acctacctgt gcggagccat ctgctggcg cctaaggccc aaatcaaaga gagcttgagg 420
gccgaactga gagtgaaccg gcgcagagct gaggtgcaa ctgcacatcc atccccatcg 480
cctcggcctg cggggcagtt tcagaccctg gtcacgacca ctccggcgcc gcgcccaccg 540
actccggccc caactatcgc gagccagccc ctgtcgtgga ggccggaagc atgccgcct 600
10 gccgccggag gtgctgtgca taccggggga ttggacttcg catgcgacat ctacatttgg 660
gctcctctcg ccggaacttg tggcgtgctc cttctgtccc tggtcacac cctgtactgc 720
aagcggggtc ggaaaaagct tctgtacatt ttcaagcagc cttcatgag gcccgtgcaa 780
accacccagg aggaggacgg ttgctcctgc cggttccccg aagaggaaga aggaggttgc 840
gagctgcgcg tgaagtctc ccggagcgcc gacgcccccg cctataagca gggccagaac 900
15 cagctgtaca acgaactgaa cctgggacgg cgggaagagt acgatgtgct ggacaagcgg 960
cgcgggccggg accccgaaat gggcggaag cctagaagaa agaaccctca ggaaggcctg 1020
tataacgagc tgcagaagga caagatggcc gaggcctact ccgaaattgg gatgaaggga 1080
gagcggcgga ggggaaagg gcacgacggc ctgtaccaag gactgtccac cgccaccaag 1140
gacacatacg atgccctgca catgcaggcc cttccccctc gc 1182
20 <210> 121
<211> 394
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
25 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 121
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
30 1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro
20 25 30
Trp Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly
35 40 45
35 Asp Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe
50 55 60
Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu
65 70 75 80
Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe
40 85 90 95
Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val
100 105 110
Arg Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser
115 120 125
45 Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg
130 135 140
Val Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser
145 150 155 160

RU 2752918 C2

Pro Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu Val Thr Thr Thr Pro Ala
165 170 175
Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
180 185 190
5 Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
195 200 205
Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
210 215 220
Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
10 225 230 235 240
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
245 250 255
Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
260 265 270
15 Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
275 280 285
Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
290 295 300
Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
20 305 310 315 320
Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
325 330 335
Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
340 345 350
25 Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
355 360 365
Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
370 375 380
Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
30 385 390
<210> 122
<211> 132
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
35 <220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 122
40 Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Gly Gly Pro Ser Ser Pro Lys Lys
1 5 10 15
Lys Arg Lys Val Ser Arg Gly Val Gln Val Glu Thr Ile Ser Pro Gly
20 25 30
Asp Gly Arg Thr Phe Pro Lys Arg Gly Gln Thr Cys Val Val His Tyr
45 35 40 45
Thr Gly Met Leu Glu Asp Gly Lys Lys Phe Asp Ser Ser Arg Asp Arg
50 55 60
Asn Lys Pro Phe Lys Phe Met Leu Gly Lys Gln Glu Val Ile Arg Gly

RU 2752918 C2

65 70 75 80
 Trp Glu Glu Gly Val Ala Gln Met Ser Val Gly Gln Arg Ala Lys Leu
 85 90 95
 Thr Ile Ser Pro Asp Tyr Ala Tyr Gly Ala Thr Gly His Pro Gly Ile
 5 100 105 110
 Ile Pro Pro His Ala Thr Leu Val Phe Asp Val Glu Leu Leu Lys Leu
 115 120 125
 Glu Thr Ser Tyr
 130
 10 <210> 123
 <211> 108
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 15 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 123
 Val Gln Val Glu Thr Ile Ser Pro Gly Asp Gly Arg Thr Phe Pro Lys
 20 1 5 10 15
 Arg Gly Gln Thr Cys Val Val His Tyr Thr Gly Met Leu Glu Asp Gly
 20 25 30
 Lys Lys Phe Asp Ser Ser Arg Asp Arg Asn Lys Pro Phe Lys Phe Met
 35 40 45
 25 Leu Gly Lys Gln Glu Val Ile Arg Gly Trp Glu Glu Gly Val Ala Gln
 50 55 60
 Met Ser Val Gly Gln Arg Ala Lys Leu Thr Ile Ser Pro Asp Tyr Ala
 65 70 75 80
 Tyr Gly Ala Thr Gly His Pro Gly Ile Ile Pro Pro His Ala Thr Leu
 30 85 90 95
 Val Phe Asp Val Glu Leu Leu Lys Leu Glu Thr Ser
 100 105
 <210> 124
 <211> 93
 35 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 40 полипептид"
 <400> 124
 Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu Glu Glu Ala Ser Arg
 1 5 10 15
 Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu
 45 20 25 30
 Pro Leu His Ala Met Met Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr
 35 40 45
 Ser Phe Asn Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp

50 55 60
Cys Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Thr Gln Ala
65 70 75 80
Trp Asp Leu Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys
5 85 90
<210> 125
<211> 95
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
10 <220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 125
15 Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu Ile Glu Ala Ser Arg
1 5 10 15
Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu
20 25 30
Pro Leu His Ala Met Met Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr
20 35 40 45
Ser Phe Asn Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp
50 55 60
Cys Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Thr Gln Ala
65 70 75 80
25 Trp Asp Leu Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys Thr Ser
85 90 95
<210> 126
<211> 95
<212> ПРТ
30 <213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
35 <400> 126
Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu Leu Glu Ala Ser Arg
1 5 10 15
Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu
20 25 30
40 Pro Leu His Ala Met Met Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr
35 40 45
Ser Phe Asn Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp
50 55 60
Cys Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Thr Gln Ala
45 65 70 75 80
Trp Asp Leu Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys Thr Ser
85 90 95
<210> 127

<211> 95

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

5 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 127

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

<210> 128

<211> 95

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

25 <220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<220>

30 <221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Любая аминоксилота

<220>

<221> MOD_RES

35 <222> (78)..(78)

<223> Любая аминоксилота

<400> 128

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

85

90

95

<210> 129

<211> 95

<212> ПРТ

5 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

10 <400> 129

Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu Ile Glu Ala Ser Arg

1 5 10 15

Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu

20 25 30

15 Pro Leu His Ala Met Met Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr

35 40 45

Ser Phe Asn Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp

50 55 60

Cys Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Leu Gln Ala

20 65 70 75 80

Trp Asp Leu Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys Thr Ser

85 90 95

<210> 130

<211> 95

25 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

30 <400> 130

Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu Leu Glu Ala Ser Arg

1 5 10 15

Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu

35 20 25 30

Pro Leu His Ala Met Met Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr

35 40 45

Ser Phe Asn Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp

50 55 60

40 Cys Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Leu Gln Ala

65 70 75 80

Trp Asp Leu Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys Thr Ser

85 90 95

<210> 131

45 <211> 254

<212> ПРТ

<213> Homo sapiens

<400> 131

RU 2752918 C2

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 5 Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Ser Asp Tyr Ala
 50 55 60
 Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
 10 65 70 75 80
 Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Pro Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Pro Asp
 100 105 110
 15 Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser
 130 135 140
 Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile
 20 145 150 155 160
 Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr
 165 170 175
 Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Ile Ile
 180 185 190
 25 Ser Glu Val Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser His Arg Phe Ser Gly
 195 200 205
 Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala
 210 215 220
 Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Gly Arg Thr
 30 225 230 235 240
 Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Ser Lys Val Thr Val Leu Gly
 245 250
 <210> 132
 <211> 251
 35 <212> IIPT
 <213> Homo sapiens
 <400> 132
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 40 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Asn Asn
 20 25 30
 Asn Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asn Asp Tyr Val
 50 55 60
 45 Gly Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
 65 70 75 80
 Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

RU 2752918 C2

				85					90				95			
	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Glu	Thr	Asp	Tyr	Gly	Asp	Tyr	Gly	Ala	Phe	Asp
				100					105				110			
	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
5			115					120					125			
	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Ala	Leu	Thr
			130				135				140					
	Gln	Pro	Ala	Ser	Val	Ser	Gly	Ser	Pro	Gly	Gln	Ser	Ile	Thr	Ile	Ser
	145					150				155					160	
10	Cys	Thr	Gly	Ser	Arg	Asn	Asp	Ile	Gly	Ala	Tyr	Glu	Ser	Val	Ser	Trp
				165				170				175				
	Tyr	Gln	Gln	His	Pro	Gly	Asn	Ala	Pro	Lys	Leu	Ile	Ile	His	Gly	Val
			180					185				190				
	Asn	Asn	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Phe	Asp	Arg	Phe	Ser	Val	Ser	Gln	Ser
15			195					200				205				
	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu
			210				215				220					
	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Ser	His	Thr	Thr	Thr	Ser	Thr	Leu	Tyr	Val
	225					230			235						240	
20	Phe	Gly	Thr	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Gly					
				245				250								
	<210>	133														
	<211>	247														
	<212>	IIPT														
25	<213>	Homo sapiens														
	<400>	133														
	Glu	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Asn	Pro	Ser	Gln
	1			5				10					15			
	Thr	Leu	Ser	Ile	Thr	Cys	Ala	Ile	Ser	Gly	Asp	Ser	Val	Ser	Ser	Asn
30			20					25				30				
	Ser	Ala	Ala	Trp	Asn	Trp	Ile	Arg	Gln	Ser	Pro	Ser	Arg	Gly	Leu	Glu
		35				40					45					
	Trp	Leu	Gly	Arg	Thr	Phe	Tyr	Arg	Ser	Lys	Trp	Tyr	Asn	Asp	Tyr	Ala
	50					55					60					
35	Val	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Ile	Thr	Ile	Ser	Pro	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn
	65					70				75					80	
	Gln	Phe	Ser	Leu	Gln	Leu	Asn	Ser	Val	Thr	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val
				85				90				95				
	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Gly	Gly	Asp	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Leu	Asp	Val	Trp	Gly
40			100					105				110				
	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
			115					120				125				
	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Ala	Leu	Thr	Gln	Pro	Ala
			130				135				140					
45	Ser	Val	Ser	Gly	Ser	Pro	Gly	Gln	Ser	Ile	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr	Gly
	145					150				155					160	
	Ser	Ser	Ser	Asp	Val	Gly	Gly	Tyr	Asn	Ser	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln
				165				170						175		

RU 2752918 C2

His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Val Ile Asn Arg
 180 185 190
 Pro Ser Gly Val Ser His Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr
 195 200 205
 5 Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
 210 215 220
 Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Tyr Val Phe Gly Thr Gly
 225 230 235 240
 Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 10 245
 <210> 134
 <211> 254
 <212> IPT
 <213> Homo sapiens
 15 <400> 134
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn
 20 20 25 30
 Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala
 50 55 60
 Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn
 25 65 70 75 80
 Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val
 85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp
 100 105 110
 30 Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Ser
 130 135 140
 Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile
 35 145 150 155 160
 Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asp Ile Gly Gly Phe Asn Tyr
 165 170 175
 Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Ala Gly Glu Ala Pro Lys Leu Met Ile
 180 185 190
 40 Tyr Glu Val Thr Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly
 195 200 205
 Ser Lys Ser Asp Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala
 210 215 220
 Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Ser Gly Ser Pro
 45 225 230 235 240
 Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 245 250
 <210> 135

<211> 254

<212> IPT

<213> Homo sapiens

<400> 135

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

<210> 136

<211> 254

<212> IPT

40 <213> Homo sapiens

<400> 136

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn
45 20 25 30
Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala

RU 2752918 C2

	50		55		60											
	Ser	Ser	Val	Arg	Gly	Arg	Val	Ser	Ile	Asn	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn
	65					70					75					80
	Gln	Tyr	Ser	Leu	Gln	Leu	Asn	Ala	Val	Thr	Pro	Glu	Asp	Thr	Gly	Val
5					85					90					95	
	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Asp	Arg	Leu	Gln	Asp	Gly	Asn	Ser	Trp	Ser	Asp
				100					105					110		
	Ala	Phe	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly
				115					120					125		
10	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser
				130					135					140		
	Ala	Leu	Thr	Gln	Pro	Ala	Ser	Val	Ser	Gly	Ser	Pro	Gly	Gln	Ser	Ile
	145					150					155					160
	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Asp	Val	Gly	Gly	Tyr	Asn	Tyr
15				165						170					175	
	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	His	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Met	Ile
				180						185				190		
	Tyr	Glu	Val	Ser	Asn	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly
				195					200					205		
20	Ser	Lys	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln	Ala
				210					215					220		
	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Ser	Tyr	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr
	225					230					235					240
	Leu	Tyr	Val	Phe	Gly	Thr	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Gly		
25				245						250						
	<210> 137															
	<211> 254															
	<212> IPT															
	<213> Homo sapiens															
30	<400> 137															
	Glu	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Gln
	1			5						10					15	
	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Ile	Ser	Gly	Asp	Ser	Val	Leu	Ser	Asn
				20						25				30		
35	Ser	Asp	Thr	Trp	Asn	Trp	Ile	Arg	Gln	Ser	Pro	Ser	Arg	Gly	Leu	Glu
				35					40					45		
	Trp	Leu	Gly	Arg	Thr	Tyr	His	Arg	Ser	Thr	Trp	Tyr	Asp	Asp	Tyr	Ala
	50						55							60		
	Ser	Ser	Val	Arg	Gly	Arg	Val	Ser	Ile	Asn	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn
40	65					70					75					80
	Gln	Tyr	Ser	Leu	Gln	Leu	Asn	Ala	Val	Thr	Pro	Glu	Asp	Thr	Gly	Val
				85						90					95	
	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Asp	Arg	Leu	Gln	Asp	Gly	Asn	Ser	Trp	Ser	Asp
				100						105				110		
45	Ala	Phe	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly
				115						120				125		
	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser
				130						135					140	

RU 2752918 C2

Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile
145 150 155 160
Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr
165 170 175
5 Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile
180 185 190
Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly
195 200 205
Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala
10 210 215 220
Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr
225 230 235 240
Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
245 250
15 <210> 138
<211> 254
<212> IPT
<213> Homo sapiens
<400> 138
20 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn
20 25 30
Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
25 35 40 45
Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala
50 55 60
Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80
30 Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val
85 90 95
Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp
100 105 110
Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly
35 115 120 125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser
130 135 140
Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile
145 150 155 160
40 Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr
165 170 175
Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile
180 185 190
Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly
45 195 200 205
Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala
210 215 220
Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr

RU 2752918 C2

225 230 235 240
 Leu Tyr Ile Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 245 250

<210> 139
 5 <211> 253
 <212> IPT
 <213> Homo sapiens
 <400> 139

10 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Pro Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn
 20 25 30
 Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
 35 40 45

15 Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala
 50 55 60
 Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn
 65 70 75 80
 Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val
 20 85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp
 100 105 110
 Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly
 115 120 125

25 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Pro Gln Ser
 130 135 140
 Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val
 145 150 155 160
 Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr
 30 165 170 175
 Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile
 180 185 190
 Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly
 195 200 205

35 Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala
 210 215 220
 Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr
 225 230 235 240
 Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
 40 245 250

<210> 140
 <211> 253
 <212> IPT
 <213> Homo sapiens
 45 <400> 140

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn

RU 2752918 C2

	20	25	30
	Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu		
	35	40	45
5	Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala		
	50	55	60
	Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn		
	65	70	75
	Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val		
	85	90	95
10	Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp		
	100	105	110
	Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly		
	115	120	125
15	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Ser		
	130	135	140
	Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val		
	145	150	155
	Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr		
	165	170	175
20	Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile		
	180	185	190
	Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly		
	195	200	205
25	Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala		
	210	215	220
	Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr		
	225	230	235
	Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu		
	245	250	
30	<210> 141		
	<211> 15		
	<212> ПРТ		
	<213> Искусственная последовательность		
	<220>		
35	<221> источник		
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"		
	<220>		
	<221> MOD_RES		
40	<222> (1)..(1)		
	<223> Любая аминоксилота		
	<400> 141		
	Xaa Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val		
	1	5	10
45	<210> 142		
	<211> 12		
	<212> ПРТ		
	<213> Искусственная последовательность		

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 5 <400> 142
 Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn
 1 5 10
 <210> 143
 <211> 10
 10 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 15 <400> 143
 Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn Tyr Met Ser
 1 5 10
 <210> 144
 20 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 144
 Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn
 1 5 10
 30 <210> 145
 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 35 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 145
 Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn
 40 1 5 10
 <210> 146
 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 45 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 146
 Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His
 1 5 10
 <210> 147
 5 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 10 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 147
 Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His
 1 5 10
 15 <210> 148
 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 20 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 148
 Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Thr Trp Thr
 25 1 5 10
 <210> 149
 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 30 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 149
 35 Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His
 1 5 10
 <210> 150
 <211> 10
 <212> ПРТ
 40 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 45 <400> 150
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Gly Ile Ser
 1 5 10
 <210> 151

<211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 151
 Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala Trp Met Asn
 10 1 5 10
 <210> 152
 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 15 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 152
 20 Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn
 1 5 10
 <210> 153
 <211> 12
 <212> ПРТ
 25 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 30 <400> 153
 Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn
 1 5 10
 <210> 154
 <211> 12
 35 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 40 <400> 154
 Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn
 1 5 10
 <210> 155
 45 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 155
 5 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
 1 5 10
 <210> 156
 <211> 10
 <212> ПРТ
 10 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 15 <400> 156
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
 1 5 10
 <210> 157
 <211> 10
 20 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 25 <400> 157
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met His
 1 5 10
 <210> 158
 30 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 35 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 158
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
 1 5 10
 40 <210> 159
 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 45 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 159

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
 1 5 10
 <210> 160
 <211> 10
 5 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 10 пептид"
 <400> 160
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
 1 5 10
 <210> 161
 15 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 20 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 161
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
 1 5 10
 25 <210> 162
 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 30 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 162
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
 35 1 5 10
 <210> 163
 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 40 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 163
 45 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
 1 5 10
 <210> 164
 <211> 10

<212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 5 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 164
 Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
 1 5 10
 10 <210> 165
 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 15 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 165
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
 20 1 5 10
 <210> 166
 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 25 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 166
 30 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
 1 5 10
 <210> 167
 <211> 10
 <212> ПРТ
 35 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 40 <400> 167
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
 1 5 10
 <210> 168
 <211> 10
 45 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 168
 Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Ser Trp Ile Gly
 5 1 5 10
 <210> 169
 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 10 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 169
 15 Gly Gly Ser Ile Asn Ser Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10
 <210> 170
 <211> 10
 <212> ПРТ
 20 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 25 <400> 170
 Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser
 1 5 10
 <210> 171
 <211> 10
 30 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 35 <400> 171
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
 1 5 10
 <210> 172
 40 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 45 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 172
 Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His

1 5 10
 <210> 173
 <211> 10
 <212> ПРТ
 5 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 10 <400> 173
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Ile Asn
 1 5 10
 <210> 174
 <211> 10
 15 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 20 <400> 174
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Gly Ile Ser
 1 5 10
 <210> 175
 25 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 30 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 175
 Gly Phe Ser Leu Asn Thr Phe Gly Met Ser Val Ser
 1 5 10
 35 <210> 176
 <211> 11
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 40 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 176
 Gly Ala Ser Ile Thr Ser Arg His Trp Trp Asn
 45 1 5 10
 <210> 177
 <211> 10
 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 5 пептид"
 <400> 177
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
 1 5 10
 <210> 178
 10 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 15 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 178
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
 1 5 10
 20 <210> 179
 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 25 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 179
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
 30 1 5 10
 <210> 180
 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 35 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 180
 40 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
 1 5 10
 <210> 181
 <211> 18
 <212> ПРТ
 45 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический

пептид"

<400> 181

Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val

1 5 10 15

5 Lys Ser

<210> 182

<211> 16

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

10 <220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 182

15 Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 183

<211> 18

<212> ПРТ

20 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

25 <400> 183

Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val

1 5 10 15

Lys Ser

<210> 184

30 <211> 18

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

35 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 184

Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val

1 5 10 15

40 Arg Gly

<210> 185

<211> 17

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

45 <220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 185
 Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly
 5 <210> 186
 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 10 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 186
 Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 15 1 5 10 15
 Gly
 <210> 187
 <211> 18
 <212> ПРТ
 20 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 25 <400> 187
 Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Thr Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val
 1 5 10 15
 Lys Ser
 <210> 188
 30 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 35 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 188
 Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 40 Gly
 <210> 189
 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 45 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 189
 Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
 1 5 10 15
 Gly
 5 <210> 190
 <211> 19
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 10 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 190
 Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Ala Asp Tyr Ala Ala Pro
 15 1 5 10 15
 Val Lys Gly
 <210> 191
 <211> 18
 <212> ПРТ
 20 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 25 <400> 191
 Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val
 1 5 10 15
 Arg Gly
 <210> 192
 30 <211> 18
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 35 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 192
 Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val
 1 5 10 15
 40 Lys Ser
 <210> 193
 <211> 18
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 45 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 193
 Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val
 1 5 10 15
 Arg Gly
 5 <210> 194
 <211> 16
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 10 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 194
 Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 15 1 5 10 15
 <210> 195
 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 20 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 195
 25 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 196
 <211> 17
 30 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 35 пептид"
 <400> 196
 Ala Ile Ser Ser Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asn Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Asp
 40 <210> 197
 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 45 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 197

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly
<210> 198
5 <211> 17
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
10 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
<400> 198
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
15 Gly
<210> 199
<211> 17
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
20 <220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
<400> 199
25 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly
<210> 200
<211> 9211
30 <212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"
35 <400> 200
gtgcacgagtg ggggttacatc gaactggatc tcaacagcgg taagatcctt gagagttttc 60
gccccgaaga acgttttcca atgatgagca cttttaaaagt tctgctatgt ggcgcggtat 120
tatcccgtat tgacgccggg caagagcaac tcggtcgccg catacactat tctcagaatg 180
40 acttggttga gtactcacca gtcacagaaa agcatcttac ggatggcatg acagtaagag 240
aattatgcag tgctgccata accatgagtg ataacactgc ggccaactta cttctgacaa 300
cgatcgaggag accgaaggag ctaaccgctt ttttgacaa catgggggat catgtaactc 360
gccttgatcg ttgggaaccg gagctgaatg aagccatacc aaacgacgag cgtgacacca 420
cgatgcctgt agcaatggca acaacgttgc gcaaactatt aactggcgaa ctacttactc 480
45 tagcttcccg gcaacaatta atagactgga tggaggcgga taaagttgca ggaccacttc 540
tgcgctcggc ccttccggct ggctggttta ttgctgataa atctggagcc ggtgagcgtg 600
ggtctcgcgg tatcattgca gcaactgggc cagatggtaa gccctcccgt atcgtagtta 660
tctacacgac ggggagtcag gcaactatgg atgaacgaaa tagacagatc gctgagatag 720

	gtgcctcact	gattaagcat	tggttaactgt	cagaccaagt	ttactcatat	atactttaga	780
	ttgatttaaa	acttcatttt	taattttaaaa	ggatctaggt	gaagatcctt	tttgataatc	840
	tcatgaccaa	aatcccttaa	cgtgagtttt	cgttccactg	agcgtcagac	cccgtagaaa	900
	agatcaaagg	atcttcttga	gatccttttt	ttctgcgcgt	aatctgctgc	ttgcaaacaa	960
5	aaaaaccacc	gctaccagcg	gtggttttgtt	tgccggatca	agagctacca	actctttttc	1020
	cgaaggtaac	tggcttcagc	agagcgcaga	taccaaatac	tgttcttcta	gtgtagccgt	1080
	agttaggcca	ccacttcaag	aactctgtag	caccgcctac	atacctcgct	ctgctaatac	1140
	tgttaccagt	ggctgctgcc	agtggcgata	agtcgtgtct	taccgggttg	gactcaagac	1200
	gatagttacc	ggataaggcg	cagcggtcgg	gctgaacggg	gggttcgtgc	acacagccca	1260
10	gcttgagcgc	aacgacctac	accgaactga	gataacctaca	gcgtgagcta	tgagaaagcg	1320
	ccacgcttcc	cgaagggaga	aaggcggaca	ggtatccggt	aagcggcagg	gtcggaaacag	1380
	gagagcgcac	gagggagcct	ccagggggaa	acgcctggta	tctttatagt	cctgtcgggt	1440
	ttcgccacct	ctgacttgag	cgctcgatttt	tgtgatgctc	gtcagggggg	cggagcctat	1500
	ggaaaaacgc	cagcaacgcg	gccttttttac	ggttcctggc	cttttgctgg	ccttttgctc	1560
15	acatgttctt	tcctgcgtta	tcccctgatt	ctgtggataa	ccgtattacc	gcctttgagt	1620
	gagctgatac	cgctcgccgc	agccgaacga	ccgagcgcag	cgagtcagtg	agcgaggaag	1680
	cggaaagagc	cccaatacgc	aaaccgcctc	tcccgcgcgc	ttggccgatt	cattaatgca	1740
	gctggcacga	caggtttccc	gactggaaaag	cgggcagtg	gcgcaacgca	attaatgtga	1800
	gttagctcac	tcattaggca	ccccaggctt	tacactttat	gcttcgggct	cgatgtttgt	1860
20	gtggaattgt	gagcggataa	caatttcaca	caggaaacag	ctatgaccat	gattacgcca	1920
	agcgcgcaat	taaccctcac	taaagggaac	aaaagctgga	gctgcaagct	taatgtagtc	1980
	ttatgcaata	ctcttgtagt	cttgcaacat	ggtaacgatg	agttagcaac	atgccttaca	2040
	aggagagaaa	aagcaccgtg	catgccgatt	ggtggaagta	aggtggtacg	atcgtgcctt	2100
	attaggaagg	caacagacgc	gtctgacatg	gattggacga	accactgaat	tgccgcattg	2160
25	cagagatatt	gtattttaagt	gcctagctcg	atacataaac	gggtctctct	ggttagacca	2220
	gatctgagcc	tgggagctct	ctggctaact	agggaaaccca	ctgcttaagc	ctcaataaag	2280
	cttgccctga	gtgcttcaag	tagtgtgtgc	ccgtctgttg	tgtgactctg	gtaactagag	2340
	atccctcaga	cccttttagt	cagtgtggaa	aatctctagc	agtggcgccc	gaacagggac	2400
	ttgaaagcga	aagggaaacc	agaggagctc	tctcgacgca	ggactcggct	tgctgaagcg	2460
30	cgcacggcaa	gaggcgcagg	gcggcgactg	gtgagtacgc	caaaaatttt	gactagcgga	2520
	ggctagaagg	agagagatgg	gtgcgagagc	gtcagtatta	agcgggggag	aattagatcg	2580
	cgatgggaaa	aaattcgggt	aaggccaggg	ggaaagaaaa	aatataaatt	aaaacatata	2640
	gtatgggcaa	gcaggagcgt	agaacgattc	gcagttaatc	ctggcctgtt	agaaacatca	2700
	gaaggctgta	gacaaatact	gggacagcta	caaccatccc	ttcagacagg	atcagaagaa	2760
35	cttagatcat	tataataatac	agtagcaacc	ctctattgtg	tgcatcaaag	gatagagata	2820
	aaagacacca	aggaagcttt	agacaagata	gaggaagagc	aaaacaaaag	taagaccacc	2880
	gcacagcaag	cggccgctga	tcttcagacc	tggaggagga	gatatgaggg	acaattggag	2940
	aagtgaatta	tataaatata	aagtagtaaa	aattgaacca	ttaggagtag	caccaccaa	3000
	ggcaaagaga	agagtgggtc	agagagaaaa	aagagcagtg	ggaataggag	ctttgttcct	3060
40	tgggttcttg	ggagcagcag	gaagcactat	gggcgcagcg	tcaatgacgc	tgacgggtaca	3120
	ggccagacaa	ttattgtctg	gtatagtgc	gcagcagaac	aatttgctga	gggctattga	3180
	ggcgcaacag	catctgttgc	aactcacagt	ctggggcatc	aagcagctcc	aggcaagaat	3240
	cctggctgtg	gaaagatacc	taaaggatca	acagctcctg	gggatttggg	gttgctctgg	3300
	aaaactcatt	tgcaccactg	ctgtgccttg	gaatgctagt	tggagtaata	aatctctgga	3360
45	acagatttgg	aatcacacga	cctggatgga	gtgggacaga	gaaattaaca	attacacaag	3420
	cttaatacac	tccttaattg	aagaatcgca	aaaccagcaa	gaaaagaatg	aacaagaatt	3480
	attggaatta	gataaatggg	caagtttgtg	gaattggttt	aacataacaa	attggctgtg	3540
	gtatataaaa	ttattcataa	tgatagtagg	aggcttggtg	ggtttaagaa	tagtttttgc	3600

	tgtacttttct	atagtgaata	gagttaggca	gggatattca	ccattatcgt	ttcagaccca	3660
	cctcccaacc	ccgagggggac	ccgacaggcc	cgaaggaata	gaagaagaag	gtggagagag	3720
	agacagagac	agatccattc	gattagtga	cggatctcga	cggtatcgat	tagactgtag	3780
	cccaggaata	tggcagctag	attgtacaca	tttagaagga	aaagtatatct	tggtagcagt	3840
5	tcatgtagcc	agtggatata	tagaagcaga	agtaattcca	gcagagacag	ggcaagaaac	3900
	agcatacttc	ctcttaaaaat	tagcaggaag	atggccagta	aaaacagtac	atacagacaa	3960
	tggcagcaat	ttcaccagta	ctacagttaa	ggccgcctgt	tgggtgggcg	ggatcaagca	4020
	ggaatttggc	attccctaca	atccccaaaag	tcaaggagta	atagaatcta	tgaataaaga	4080
	attaaagaaa	attataggac	aggtaagaga	tcaggctgaa	catcttaaga	cagcagtaca	4140
10	aatggcagta	ttcatccaca	atttttaaaaag	aaaaggggggg	attgggggggg	tacagtgcag	4200
	gggaaagaat	agtagacata	atagcaacag	acatacaaac	taaagaatta	caaaaaacaaa	4260
	ttacaaaaat	tcaaaatttt	cgggtttatt	acagggacag	cagagatcca	gtttggctgc	4320
	atacgcgtcg	tgaggctccg	gtgcccgtca	gtgggcagag	cgcacatcgc	ccacagtccc	4380
	cgagaagttg	gggggagggg	tcggcaattg	aaccggtgcc	tagagaaggt	ggcgcggggg	4440
15	aaactgggaa	agtgatgtcg	tgtactggct	ccgccttttt	cccaggggtg	ggggagaacc	4500
	gtatataagt	gcagtagtcg	ccgtgaacgt	tcttttttcgc	aacgggtttg	ccgccagaac	4560
	acaggtaagt	gccgtgtgtg	gttcccgcg	gcctggcctc	tttacgggtt	atggcccttg	4620
	cgtgccttga	attacttcca	cctggctgca	gtacgtgatt	cttgatccc	agcttcgggt	4680
	tggaagtggg	tgggagagtt	cgaggccttg	cgcttaagga	gccccctcgc	ctcgtgcttg	4740
20	agttgaggcc	tggcctgggc	gctggggccg	ccgcgtgcga	atctggtggc	accttcgcgc	4800
	ctgtctcgct	gctttcgata	agtctctagc	cattttaaata	ttttgatgac	ctgctgcgac	4860
	gctttttttc	tggcaagata	gtcttgtaaa	tgcgggcaa	gatctgcaca	ctggattttc	4920
	ggttttttgg	gccgcggggc	gcgacggggc	ccgtgcgtcc	cagcgcacat	gttcggcgag	4980
	gcggggcctg	cgagcgcggc	caccgagaat	cggacggggg	tagtctcaag	ctggccggcc	5040
25	tgtcttggtg	cctggcctcg	cgccgccgtg	tatcgccccg	ccctggggcg	caaggctggc	5100
	ccggtcggca	ccagttgcgt	gagcggaaaag	atggccgctt	cccggccctg	ctgcagggag	5160
	ctcaaaatgg	aggacgcggc	gctcgggaga	gcgggcgggt	gagtcacca	cacaaaggaa	5220
	aagggccttt	ccgtcctcag	ccgtcgtctc	atgtgactcc	actgagtacc	gggcgcgctc	5280
	caggcacctc	gattagttct	cgtgcttttg	gagtacgtcg	tcttttaggt	ggggggaggg	5340
30	gttttatgcg	atggagtttc	cccacactga	gtgggtggag	actgaagtta	ggccagcttg	5400
	gcacttgatg	taattctcct	tggaaatttg	ccttttttgag	tttgatctt	ggttcattct	5460
	caagcctcag	acagtggttc	aaagtttttt	tcttccattt	caggtgtcgt	gagctagctc	5520
	tagagccacc	atggccctgc	ctgtgacagc	cctgctgctg	cctctggctc	tgtgtctgca	5580
	tgccgctaga	cccggatccc	aggtgcagct	gcagcagctc	ggacccggcc	tcgtgaagcc	5640
35	tagccagacc	ctgtctctga	cctgcgccat	cagcggcgat	agcgtgtcca	gcaatagcgc	5700
	cgccctggaac	tggatcagac	agagccctag	cagaggcctg	gaatggctgg	gccggaccta	5760
	ctaccggctc	aagtggtaga	acgactacgc	cgtgtccgtg	aagtcccga	tcaccatcaa	5820
	ccccgacacc	agcaagaacc	agttctccct	gcagctgaac	agcgtgacct	ccgaggatac	5880
	cgcctgttac	tactgcgcca	gagaagtga	cggcgacctg	gaagatgcct	tcgacatctg	5940
40	gggccagggc	acaatgggtca	ccgtgtctag	cggaggcgga	ggatctggcg	gcggaggaag	6000
	tggcggaggg	ggatctgggg	gaggcggaag	cgatatccag	atgaccacga	gccccagctc	6060
	cctgtctgcc	agcgtgggcg	acagagtga	catcacctgt	agggccagcc	agaccatctg	6120
	gtcctacctg	aactggtagc	agcagcggcc	tggcaaggcc	cccaacctgc	tgatctatgc	6180
	cgccagctct	ctgcagtccg	gcgtgcccag	cagatttttc	ggcagaggct	ccggcaccga	6240
45	cttcaccctg	acaatcagtt	ccctgcaggc	cgaggacttc	gccacctact	actgccagca	6300
	gagctacagc	atccccacga	ccttcggcca	ggggaccaag	ctggaaatca	agtcgggaac	6360
	cacgacgcca	gcgcgcgac	caccaacacc	ggcgcccacc	atcgctcgc	agcccctgtc	6420
	cctgcgcccc	gaggcgtgcc	ggccagcggc	ggggggcgca	gtgcacacga	gggggctgga	6480

	cttcgcctgt	gatatctaca	tctgggcgcc	cttgccggg	acttgtggg	tccttctcct	6540
	gtcactgggt	atcacccctt	actgcaaacg	gggcagaaag	aaactcctgt	atatattcaa	6600
	acaaccattt	atgagaccag	tacaaactac	tcaagaggaa	gatggctgta	gctgccgatt	6660
	tccagaagaa	gaagaaggag	gatgtgaact	gagagtgaag	ttcagcagga	gcgcagacgc	6720
5	ccccgcgtac	aagcagggcc	agaaccagct	ctataacgag	ctcaatctag	gacgaagaga	6780
	ggagtacgat	gttttggaca	agagacgtgg	ccgggaccct	gagatggggg	gaaagccgag	6840
	aaggaagaac	cctcaggaag	gctgtacaa	tgaactgcag	aaagataaga	tggcggaggc	6900
	ctacagtgag	attgggatga	aaggcgagcg	ccggaggggc	aaggggcacg	atggccttta	6960
	ccagggtctc	agtacagcca	ccaaggacac	ctacgacgcc	cttcacatgc	aggccctgcc	7020
10	ccctcgctaa	gtcgacaatc	aacctctgga	ttacaaaatt	tgtgaaagat	tgactggtat	7080
	tcttaactat	gttgctcctt	ttacgctatg	tggatacgct	gctttaatgc	ctttgtatca	7140
	tgctattgct	tcccgtatgg	ctttcatttt	ctcctccttg	tataaatcct	ggttgctgtc	7200
	tctttatgag	gagttgtggc	ccgttgtcag	gcaacgtggc	gtggtgtgca	ctgtgtttgc	7260
	tgacgcaacc	cccactgggt	ggggcattgc	caccacctgt	cagctccttt	ccgggacttt	7320
15	cgctttcccc	ctccctattg	ccacggcgga	actcatcgcc	gcctgccttg	cccgtgctg	7380
	gacaggggct	cggctgttgg	gcactgacaa	ttccgtgggt	ttgtcgggga	agctgacgtc	7440
	ctttccatgg	ctgctcgcct	gtgttgccac	ctggattctg	cgcgggacgt	ccttctgcta	7500
	cgtcccttcg	gccctcaatc	cagcggacct	tccttccgcg	ggcctgctgc	cggctctgcg	7560
	gcctcttccg	cgtcttcgcc	ttcgccctca	gacgagtcgg	atctcccttt	gggccgcctc	7620
20	ccgccttgga	attcgagctc	ggtaccttta	agaccaatga	cttacaaggc	agctgtagat	7680
	cttagccact	ttttaaaaga	aaagggggga	ctggaagggc	taattcactc	ccaacgaaga	7740
	caagatctgc	tttttgcttg	tactgggtct	ctctggtag	accagatctg	agcctgggag	7800
	ctctctggct	aactagggaa	cccactgctt	aagcctcaat	aaagcttgcc	ttgagtgtt	7860
	caagtagtgt	gtgcccgtct	gttgtgtgac	tctggttaact	agagatccct	cagacccttt	7920
25	tagtcagtgt	ggaaaatctc	tagcagtagt	agttcatgtc	atcttattat	tcagtattta	7980
	taacttgcaa	agaaatgaat	atcagagagt	gagaggaaact	tgtttattgc	agcttataat	8040
	ggttacaaat	aaagcaatag	catcacaaat	ttcacaaata	aagcattttt	ttcactgcat	8100
	tctagtgtgt	gtttgtccaa	actcatcaat	gtatcttata	atgtctggct	ctagctatcc	8160
	cgccccctaac	tccgcccagt	tccgcccatt	ctccgcccc	tggctgacta	atttttttta	8220
30	tttatgcaga	ggccgaggcc	gcctcggcct	ctgagctatt	ccagaagtag	tgaggaggct	8280
	tttttgagg	cctaggcttt	tgcgtcgaga	cgtacccaat	tcgccctata	gtgagtcgta	8340
	ttacgcgcgc	tactggccg	tcgtttttaca	acgtcgtgac	tgggaaaacc	ctggcggttac	8400
	ccaacttaat	cgccttgacg	cacatcccc	tttcgccagc	tggcgtaata	gcgaagaggc	8460
	ccgcaccgat	cgccttcccc	aacagttgcg	cagcctgaat	ggcgaatggg	acgcgccctg	8520
35	tagcggcgca	ttaagcgcg	cgggtgtggt	ggttacgcgc	agcgtgaccg	ctacacttgc	8580
	cagcgcctta	gcgcccgcct	ctttcgcttt	cttcccttcc	tttctcgcca	cgttcgccgg	8640
	ctttccccgt	caagctctaa	atcgggggct	ccctttaggg	ttccgattta	gtgctttacg	8700
	gcacctcgac	cccaaaaaac	ttgattagg	tgatggttca	cgtagtgggc	catcgccctg	8760
	atagacgggt	tttcgcccct	tgacgttgga	gtccacgttc	tttaatagtg	gactcttggt	8820
40	ccaaactgga	acaacactca	accctatctc	ggtctattct	tttgatttat	aagggatttt	8880
	gccgatttgc	gcctattgg	taaaaaatga	gctgatttaa	caaaaattta	acgcgaattt	8940
	taacaaaata	ttaacgctta	caatttaggt	ggcacttttc	ggggaaatgt	gcgcggaacc	9000
	cctatttggt	tatttttcta	aatacattca	aatatgtatc	cgctcatgag	acaataaccc	9060
	tgataaatgc	ttcaataata	ttgaaaaagg	aagagtatga	gtattcaaca	tttccgtgtc	9120
45	gcccttattc	ccttttttgc	ggcattttgc	cttcctgttt	ttgctcacc	agaaacgctg	9180
	gtgaaagtaa	aagatgctga	agatcagttg	g			9211
	<210>	201					
	<211>	235					

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

5 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 201

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

10 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45

15 Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

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

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

20 Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Val Thr Gly Asp Leu Glu Asp Ala Phe Asp
100 105 110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

25 Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

30 Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

35 Val Ser His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr Ser Gly Gln Ala Gly
225 230 235

<210> 202

<211> 214

40 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

45 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 202

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

RU 2752918 C2

	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Thr	Ile	Trp	Ser	Tyr
					20				25					30		
	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Asn	Leu	Leu	Ile
					35				40					45		
5	Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
							55						60			
	Arg	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala
	65					70					75					80
	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Ile	Pro	Gln
10					85					90					95	
	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala
					100					105				110		
	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly
					115				120					125		
15	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala
							135					140				
	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln
	145					150					155					160
	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser
20					165					170					175	
	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr
					180				185					190		
	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser
					195				200					205		
25	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys										
					210											
	<210>	203														
	<211>	251														
	<212>	ПРТ														
30	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
	<221>	источник														
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"														
35	<400>	203														
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Ile	Gln	Pro	Gly	Gly
	1				5					10				15		
	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Val	Ser	Ser	Asn
					20					25				30		
40	Tyr	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
					35					40				45		
	Ser	Val	Ile	Tyr	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys
					50				55				60			
	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu
45					65						75					80
	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala
					85					90				95		
	Ser	Gln	Ser	Thr	Pro	Tyr	Asp	Ser	Ser	Gly	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Asp	Ala

RU 2 752 918 C2

[illegible]

полинуклеотид"

<400> 205

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
 ccccaagtgc aactcgtcca atccggcggc ggactgattc aaccaggagg ttcccttaga 120
 5 ctctcatgtg ccgctagcgg attcactgtg tcctcaaact acatgagctg ggtccgccag 180
 gcgcccggaa agggcctgga atgggtgtcc gtgatctact cgggcggatc aacctactac 240
 gccgattccg tgaaggggcg gttcaccatc tcgcgggata actccaagaa caccctgtac 300
 ttgcaaatga actcactgag ggccgaagat accgccgtct actactgctc gagccagtcc 360
 actccctacg actcgagcgg gtactactcc ggggacgcct tcgacatctg gggacaggga 420
 10 actatggtca cgggtgctgc gggaggaggg ggcagcggcg gcggaggaag cgggggaggg 480
 ggttcgtcct atgtgctgac ccagccggcg agcgcctccg ggactccggg ccagcgcgtg 540
 accatttcct gctccggctc ctcatccaac atcgggttcga attatgtgta ctggtaccag 600
 cagctgcctg gtactgcccc taagcttctc atctaccgga acaaccagcg cccgtctggc 660
 gtgcccgacc ggttctccgg ctcgaagtcc ggcaccagcg cctccctggc tatctccggg 720
 15 ctgagatccg aggatgaggc cgactactat tgcgcagcgt gggacgacag cctgtcggga 780
 tacgtgtttg gaaccggaac caagctcacc gtgctgggat cgcaccacca tcaccatcat 840
 catcac 846

<210> 206

<211> 282

20 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"

<400> 206

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu
 20 25 30
 30 Ile Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
 35 40 45
 Thr Val Ser Ser Asn Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
 50 55 60
 35 Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr
 65 70 75 80
 Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
 85 90 95
 Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
 100 105 110
 40 Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Gln Ser Thr Pro Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr
 115 120 125
 Tyr Ser Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
 130 135 140
 45 Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 145 150 155 160
 Gly Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro
 165 170 175

RU 2752918 C2

Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly
180 185 190
Ser Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys
195 200 205
5 Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
210 215 220
Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly
225 230 235 240
Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp
10 245 250 255
Ser Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
260 265 270
Gly Ser His His His His His His His
275 280
15 <210> 207
<211> 495
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
20 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 207
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
25 1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30
Ile Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45
30 Thr Val Ser Ser Asn Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr
65 70 75 80
Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
35 85 90 95
Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
100 105 110
Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Gln Ser Thr Pro Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr
115 120 125
40 Tyr Ser Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
130 135 140
Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160
Gly Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro
45 165 170 175
Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly
180 185 190
Ser Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys

RU 2752918 C2

		195						200						205					
		Leu	Leu	Ile	Tyr	Arg	Asn	Asn	Gln	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg		
		210						215					220						
		Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	Ser	Gly		
5		225					230					235					240		
		Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ala	Trp	Asp	Asp		
					245					250					255				
		Ser	Leu	Ser	Gly	Tyr	Val	Phe	Gly	Thr	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu		
				260					265						270				
10		Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala		
				275				280					285						
		Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly		
		290					295					300							
		Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile		
15		305					310				315						320		
		Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val		
					325					330							335		
		Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe		
				340					345						350				
20		Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly		
			355					360					365						
		Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg			
		370					375					380							
		Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln		
25		385					390				395						400		
		Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp		
					405					410						415			
		Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro		
				420					425						430				
30		Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp		
				435					440						445				
		Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg		
		450					455					460							
		Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr		
35		465					470				475						480		
		Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg			
					485				490						495				
		<210>	208																
		<211>	1485																
40		<212>	ДНК																
		<213>	Искусственная последовательность																
		<220>																	
		<221>	источник																
		<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический																
45			полинуклеотид"																
		<400>	208																
		atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg											60	
		ccccaaagtgc	aactcgtcca	atccggcggc	ggactgattc	aaccaggagg	ttcccttaga											120	

ctctcatgtg ccgctagcgg attcactgtg tcctcaaact acatgagctg ggtccgccag 180
 gcgcccggaa agggcctgga atgggtgtcc gtgatctact cgggcggatc aacctactac 240
 gccgattccg tgaaggggcg gttcaccatc tcgcgggata actccaagaa caccctgtac 300
 ttgcaaatga actcactgag ggccgaagat accgccgtct actactgcgc gagccagtcc 360
 5 actccctacg actcgagcgg gtactactcc ggggacgcct tcgacatctg gggacagggg 420
 actatggtca cgggtgtcgtc gggaggaggg ggcagcggcg gcggagggaag cgggggaggg 480
 ggttcgtcct atgtgtgac ccagccgccc agcgctcccg ggactccggg ccagcgcgtg 540
 accatttcct gctccggctc ctcatccaac atcgggttcga attatgtgta ctggtaccag 600
 cagctgcctg gtactgcccc taagcttctc atctaccgga acaaccagcg cccgtctggc 660
 10 gtgcccggacc ggttctccgg ctcgaaagtc ggcaccagcg cctccctggc tatctccggg 720
 ctgagatccg aggatgaggc cgactactat tgcgcagcgt gggacgacag cctgtcggga 780
 tacgtgtttg gaaccggaac caagctcacc gtgctgacca ctaccccagc accgaggcca 840
 cccaccccg gctcctaccat cgcctcccag cctctgtccc tgcgtccgga ggcattgtaga 900
 cccgcagctg gtggggccgt gcatacccgg ggtcttgact tcgcctgcga tatctacatt 960
 15 tgggccccctc tggctggtac ttgcgggggtc ctgtctgttt cactcgtgat cactctttac 1020
 tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg 1080
 cagactactc aagaggagga cggctgttca tgccgggttc cagaggagga ggaaggcggc 1140
 tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc gcagatgctc cagcctacaa gcaggggcag 1200
 aaccagctct acaacgaact caatcttggg cggagagagg agtacgacgt gctggacaag 1260
 20 cggagaggac gggacccaga aatgggcggg aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc 1320
 ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg gcagaagcct atagcgagat tggatatgaaa 1380
 ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac ggactgtacc agggactcag caccgccacc 1440
 aaggacacct atgacgctct tcacatgcag gccctgccgc ctgcg 1485
 <210> 209
 25 <211> 251
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 30 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 209
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 35 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
 40 50 55 60
 Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
 65 70 75 80
 Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95
 45 Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Leu Gly Trp Ile Ala Val Ala Gly Thr Phe
 100 105 110
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu
130 135 140
Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile
145 150 155 160
5 Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
165 170 175
Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp
180 185 190
Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys
10 195 200 205
Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp
210 215 220
Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Leu Asn His
225 230 235 240
15 Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
245 250
<210> 210
<211> 753
<212> ДНК
20 <213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полинуклеотид"
25 <400> 210
gaagtgcaac tccaacagag cggacccgga cttgtgaaac catcccagac tctcagcctg 60
acgtgtgcga tcagcgggga ctctgtgtcc tccaactccg ccgcctggaa ctggattagg 120
cagtcgccgt cgagaggggt ggagtggttg ggtagaacct actaccggtc caagtggtag 180
aatgactacg ccgtgtccgt gaagtcccgg atcactatta acccggatac ctcaaagaac 240
30 cagtttctccc tgcaactgaa ctcggtgacc cctgaggaca ccgcagtgtg ctactgcgcc 300
cgggatctgg gttggatcgc tgtcgccggc accttcgact attggggaca gggcactctc 360
gtgaccgtgt cgtcgggtgg aggagggagc ggagggggcg gaagcgggtg cggcggttcc 420
cagtcgcgc tgacccagcc tgctagcgtg tccgggtcgc ccggacagtc aatcaccatc 480
tctgcactg ggactagcag cgacgtgggc ggctacaact acgtgtcatg gtaccagcag 540
35 caccgggaa aggcgccccaa gctgatgac tacgacgtgt ccaagcgccc ttcgggagtc 600
tccaaccgt ttagcgggtc caagtcgggc aacactgcct ccctgaccat tagcggactg 660
caggccgaag atgaggccga ctattactgc tcattctaca cctcctcctc actgaaccat 720
gtgttcggca ccggaacca ggtcacagtc ctc 753
<210> 211
40 <211> 846
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
45 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полинуклеотид"
<400> 211
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60


```

ccccgaagtgc aactccaaca gagcggacccc ggacttgtga aaccatccca gactctcagc      120
ctgacgtgtg cgatcagcgg ggactctgtg tcctccaact ccgccgcctg gaactggatt      180
aggcagtcgc cgtcgagagg gctggagtgg ttgggtagaa cctactaccg gtccaagtgg      240
tacaatgact acgccgtgtc cgtgaagtcc cggatcacta ttaaccgga tacctcaaag      300
5 aaccagttct ccctgcaact gaactcgggtg acccctgagg acaccgcagt gtactactgc      360
gcccggggatc tgggttggtg cgtgtgtgcc ggcaccttcg actattgggg acagggcact      420
ctcgtgaccg tgtcgtcggg tggaggaggg agcggagggg gcggaagcgg tggcggcggt      480
tcccagtcgc cgctgaccca gcctgctagc gtgtccgggt cggccggaca gtcaatcacc      540
atctcctgca ctgggactag cagcgacgtg ggcggctaca actacgtgtc atgggtaccag      600
10 cagcaccggg gaaaggcgcc caagctgatg atctacgacg tgtccaagcg cccttcggga      660
gtctccaacc gcttttagcgg ctccaagtcg ggcaacactg cctccctgac cattagcgga      720
ctgcaggccg aagatgaggc cgactattac tgctcatcct acacctctc ctactgaac      780
catgtgttcg gcaccggaac caaggtcaca gtcctcggat cgcaccacca tcaccatcat      840
catcac      846

15 <210> 212
    <211> 282
    <212> ПРТ
    <213> Искусственная последовательность
    <220>

20 <221> источник
    <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
        полипептид"
    <400> 212

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

```

195 200 205
 Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg
 210 215 220
 Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
 5 225 230 235 240
 Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser
 245 250 255
 Ser Ser Leu Asn His Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
 260 265 270
 10 Gly Ser His His His His His His His His
 275 280
 <210> 213
 <211> 495
 <212> ПРТ
 15 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 20 <400> 213
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu
 20 25 30
 25 Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp
 35 40 45
 Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro
 50 55 60
 Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp
 30 65 70 75 80
 Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro
 85 90 95
 Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro
 100 105 110
 35 Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Leu Gly Trp Ile Ala
 115 120 125
 Val Ala Gly Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 130 135 140
 Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 40 145 150 155 160
 Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly
 165 170 175
 Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly
 180 185 190
 45 Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys
 195 200 205
 Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg
 210 215 220

RU 2752918 C2

	Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly	
	225	230 235 240
	Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser	
		245 250 255
5	Ser Ser Leu Asn His Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu	
		260 265 270
	Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala	
		275 280 285
	Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly	
10		290 295 300
	Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile	
	305	310 315 320
	Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val	
		325 330 335
15	Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe	
		340 345 350
	Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly	
		355 360 365
	Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg	
20		370 375 380
	Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln	
	385	390 395 400
	Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp	
		405 410 415
25	Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro	
		420 425 430
	Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp	
		435 440 445
	Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg	
30		450 455 460
	Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr	
	465	470 475 480
	Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg	
		485 490 495
35	<210> 214	
	<211> 1485	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
40	<221> источник	
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"	
	<400> 214	
	atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg	60
45	cccgaagtgc aactccaaca gagcggaccc ggacttgtga aaccatccca gactctcagc	120
	ctgacgtgtg cgatcagcgg ggaactctgtg tcctccaaact ccgccgcctg gaactggatt	180
	aggcagtcgc cgctcgagagg gctggagtgg ttgggtagaa cctactaccg gtccaagtgg	240
	tacaatgact acgccgtgtc cgtgaagtcc cggatcacta ttaaccgga tacctcaaag	300

	aaccagttct	ccctgcaact	gaactcgggtg	acccttgagg	acaccgcagt	gtactactgc	360
	gcccgggatac	tgggttggat	cgctgtcgcc	ggcaccttcg	actattgggg	acagggcact	420
	ctcgtgaccg	tgtcgtcggg	tggaggaggg	agcggagggg	gcggaagcgg	tggcggcggt	480
	tcccagtcg	cgctgaccca	gcctgctagc	gtgtccgggt	cgcccgga	gtcaatcacc	540
5	atctcctgca	ctgggactag	cagcgacgtg	ggcggctaca	actacgtgtc	atggtaccag	600
	cagcacccgg	gaaaggcgcc	caagctgatg	atctacgacg	tgtccaagcg	cccttcggga	660
	gtctccaacc	gcttttagcgg	ctccaagtcg	ggcaacactg	cctccctgac	cattagcgga	720
	ctgcaggccg	aagatgaggc	cgactattac	tgctcatcct	acacctcctc	ctcactgaac	780
	catgtgttcg	gcaccggaac	caaggtcaca	gtcctcacca	ctaccccagc	accgaggcca	840
10	cccaccccg	ctcctaccat	cgctcccag	cctctgtccc	tgcgtccgga	ggcatgtaga	900
	ccgcgagctg	gtggggccgt	gcatacccg	ggtcttgact	tcgcctgcga	tatctacatt	960
	tgggcccctc	tggctggtac	ttgcggggtc	ctgctgcttt	cactcgtgat	cactctttac	1020
	tgtaagcgcg	gtcggaaaga	gctgctgtac	atctttaagc	aacccttcat	gaggcctgtg	1080
	cagactactc	aagaggagga	cggctgttca	tgccggttcc	cagaggagga	ggaaggcggc	1140
15	tgcgaactgc	gcgtgaaatt	cagccgcagc	gcagatgctc	cagcctacaa	gcaggggcag	1200
	aaccagctct	acaacgaact	caatcttggt	cggagagagg	agtacgacgt	gctggacaag	1260
	cggagaggac	gggacccaga	aatgggcggg	aagccgcgca	gaaagaatcc	ccaagagggc	1320
	ctgtacaacg	agctccaaaa	ggataagatg	gcagaagcct	atagcgagat	tggtatgaaa	1380
	ggggaacgca	gaagaggcaa	aggccacgac	ggactgtacc	agggactcag	caccgccacc	1440
20	aaggacacct	atgacgctct	tcacatgcag	gccctgccgc	ctcgg		1485
	<210> 215						
	<211> 253						
	<212> ПРТ						
	<213> Искусственная последовательность						
25	<220>						
	<221> источник						
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"						
	<400> 215						
30	Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln						
	1	5	10	15			
	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn						
	20	25	30				
	Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu						
35	35	40	45				
	Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala						
	50	55	60				
	Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn						
	65	70	75	80			
40	Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Ala						
	85	90	95				
	Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp						
	100	105	110				
	Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly						
45	115	120	125				
	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser						
	130	135	140				
	Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile						

RU 2 752 918 C2

	145		150		155		160									
	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Asp	Val	Gly	Gly	Tyr	Asn	Tyr
				165				170						175		
	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	His	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Met	Ile
5				180				185						190		
	Tyr	Asp	Val	Ser	Asn	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly
			195				200					205				
	Ser	Lys	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln	Ala
		210				215					220					
10	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Ser	Tyr	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr
	225				230					235					240	
	Pro	Tyr	Val	Phe	Gly	Thr	Gly	Thr	Gln	Leu	Thr	Val	Leu			
				245				250								
	<210>	216														
15	<211>	759														
	<212>	ДНК														
	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
	<221>	источник														
20	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"														
	<400>	216														
	gaagtgcaac	tccaacagag	cggacccgga	cttgtgaaac	cttcccaaac	tctctccctg									60	
	acctgtgcca	tctctgggga	ttcgggtgctg	tcgaatagcg	acacctggaa	ctggatcaga									120	
25	cagtcaccct	cccggggcct	ggagtggctc	gggagaactt	accaccgggtc	cacttggtac									180	
	gacgactatg	ccagctcagt	gcgcggaagg	gtgtccatta	acgtggacac	ctccaagaac									240	
	cagtacagcc	tgcagttgaa	cgctgtgacc	ccggaagata	ccggagccta	ctactgcgcc									300	
	cgcgaccggc	tgcaggacgg	aaactcctgg	tccgatgcct	tcgacgtctg	gggccaggga									360	
	accatgggtca	ctgtgtcatc	cggcgggtggc	ggttcgggcg	gtgggtggcag	cggtggaggc									420	
30	ggctcccagt	cggcactgac	tcagccagct	tcagtctccg	gctcgccggg	acagtccatc									480	
	accattttcct	gcaactggaac	cagctccgat	gtcgggggggt	ataactacgt	gtcgtgggtac									540	
	cagcaacatc	ctggaaaggc	ccccaaagtc	atgatctacg	acgtgtccaa	tcgccctagc									600	
	ggagtgtcaa	accggttttc	cggtccaag	tccgggaaca	ccgcgtccct	gacaatcagc									660	
	ggactgcagg	ccgaggacga	agccgactac	tactgctcga	gctacaccag	ctcgtccacg									720	
35	ccgtacgtgt	tcggaaactgg	gacccagctg	accgtgctg											759	
	<210>	217														
	<211>	852														
	<212>	ДНК														
	<213>	Искусственная последовательность														
40	<220>															
	<221>	источник														
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"														
	<400>	217														
45	atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg		</								

tacgacgact atgccagctc agtgcgcgga aggggtgtcca ttaacgtgga cacctccaag 300
aaccagtaca gcctgcagtt gaacgctgtg accccggaag ataccggagc ctactactgc 360
gcccgcgacc ggctgcagga cggaactcc tgggtccgatg ccttcgacgt ctggggccag 420
ggaaccatgg tcaactgtgtc atccggcggt ggcggttcgg gcggtggtgg cagcggtgga 480
5 ggcggctccc agtcggcact gactcagcca gcttcagtct ccggctcgcc gggacagtcc 540
atcaccattht cctgcactgg aaccagctcc gatgtcgggg ggtataacta cgtgtcgtgg 600
taccagcaac atcctggaaa ggcccccaag ctcatgatct acgacgtgtc caatcgccct 660
agcggagtgt caaaccggtt ttccggctcc aagtccggga acaccgcgtc cctgacaatc 720
agcggactgc aggccgagga cgaagccgac tactactgct cgagctacac cagctcgtcc 780
10 acgccgtacg tggtcggaac tgggacccag ctgaccgtgc tgggatcgca ccaccatcac 840
catcatcatc ac 852
<210> 218
<211> 284
<212> ПРТ
15 <213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
20 <400> 218
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30
25 Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp
35 40 45
Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro
50 55 60
Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp
30 65 70 75 80
Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val
85 90 95
Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro
100 105 110
35 Glu Asp Thr Gly Ala Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly
115 120 125
Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
130 135 140
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
40 145 150 155 160
Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser
165 170 175
Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val
180 185 190
45 Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala
195 200 205
Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser
210 215 220

RU 2752918 C2

Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile
 225 230 235 240
 Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr
 245 250 255
 5 Thr Ser Ser Ser Thr Pro Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr
 260 265 270
 Val Leu Gly Ser His His His His His His His His
 275 280
 <210> 219
 10 <211> 497
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 15 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 219
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 20 His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu
 20 25 30
 Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp
 35 40 45
 Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro
 50 55 60
 25 Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp
 65 70 75 80
 Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val
 85 90 95
 30 Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro
 100 105 110
 Glu Asp Thr Gly Ala Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly
 115 120 125
 Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
 130 135 140
 35 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 145 150 155 160
 Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser
 165 170 175
 40 Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val
 180 185 190
 Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala
 195 200 205
 Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser
 210 215 220
 45 Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile
 225 230 235 240
 Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr

RU 2752918 C2

				245					250					255			
				Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Pro	Tyr	Val	Phe	Gly	Thr	Gly	Thr	Gln
				260					265					270			
				Val	Leu	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala
5				275					280					285			
				Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg
				290					295					300			
				Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys
				305					310					315			
10				Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu
				325					330					335			
				Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu
				340					345					350			
				Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln
15				355					360					365			
				Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys
				370					375					380			
				Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr
				385					390					395			
20				Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg
				405					410					415			
				Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met
				420					425					430			
				Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu
25				435					440					445			
				Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys
				450					455					460			
				Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu
				465					470					475			
30				Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu
				485					490					495			
				Arg													
				<210>	220												
				<211>	1491												
35				<212>	ДНК												
				<213>	Искусственная последовательность												
				<220>													
				<221>	источник												
				<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический												
40				полинуклеотид"													
				<400>	220												
				atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg								60
				cccgaagtgc	aactccaaca	gagcggaccc	ggacttggtga	aaccttccca	aactctctcc								120
				ctgacctgtg	cgatctctgg	ggattcgggtg	ctgtcgaata	gcgacacctg	gaactggatc								180
45				agacagtcac	cctcccgggg	cctggagtgg	ctcgggagaa	cttaccaccg	gtccacttgg								240
				tacgacgact	atgccagctc	agtgcgcgga	aggggtgtcca	ttaacgtgga	cacctccaag								300
				aaccagtaca	gcctgcagtt	gaacgctgtg	accccggaag	ataccggagc	ctactactgc								360
				gcccgcgacc	ggctgcagga	cggaaactcc	tgggtccgatg	ccttcgacgt	ctggggccag								420

ggaacccatgg tcaactgtgtc atccggcggt ggcgggttcgg gcggtggtgg cagcgggtgga 480
ggcgggtccc agtcggcact gactcagcca gcttcagtct ccggctcgcc gggacagtcc 540
atcaccattt cctgcaactgg aaccagctcc gatgtcgggg ggtataacta cgtgtcgtgg 600
taccagcaac atcctggaaa ggcccccaag ctcatgatct acgacgtgtc caatcgccct 660
5 agcggagtgt caaacccggtt ttccggctcc aagtccggga acaccgcgtc cctgacaatc 720
agcggactgc aggccgagga cgaagccgac tactactgct cgagctacac cagctcgtcc 780
acgccgtacg tggtcggaac tgggaccag ctgaccgtgc tgaccactac cccagcaccg 840
aggccaccca ccccggtcc taccatcgcc tcccagcctc tgtccctgcg tccggaggca 900
tgtagacccg cagctggtgg ggccgtgcat acccggggtc ttgacttcgc ctgcgatatc 960
10 tacatttggg cccctctggc tggtacttgc ggggtcctgc tgctttcact cgtgatcact 1020
ctttactgta agcgcgggtcg gaagaagctg ctgtacatct ttaagcaacc cttcatgagg 1080
cctgtgcaga ctactcaaga ggaggacggc tggtcatgcc ggttcccaga ggaggaggaa 1140
ggcggctgcg aactgcgcgt gaaattcagc cgcagcgcag atgctccagc ctacaagcag 1200
gggcagaacc agctctacaa cgaactcaat cttggtcggg gagaggagta cgacgtgctg 1260
15 gacaagcgga gaggacggga cccagaaatg ggcgggaagc cgcgcagaaa gaatccccaa 1320
gagggcctgt acaacgagct ccaaaaggat aagatggcag aagcctatag cgagattggt 1380
atgaaagggg aacgcagaag aggcaaggc cacgacggac tgtaccaggg actcagcacc 1440
gccaccaagg acacctatga cgctcttcac atgcaggccc tgccgcctcg g 1491
<210> 221
20 <211> 246
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 221
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
30 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
35 50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
40 Ala Lys Gly Leu Ser Ser Trp His Phe His Asp Ala Leu Asp Ile Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp
45 130 135 140
Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln
145 150 155 160
Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

RU 2 752 918 C2

[illegible]

ctgtccagct ggcactttca cgacgcactt gatatctggg gacaggggtac catggtcacc 420
gtgtcctccg gtggcggagg ctacagggga ggaggaagcg ggggcggtgg ttctcctcc 480
gaactgaccc aggacccggc cgtgtccgtg gcgctgggac aaaccgtgcg cattacttgc 540
cagggcgaca gcttgcggtc gtactacgcc tcgtgggtacc agcagaagcc cggccaggct 600
5 cccgtgctgg tcacttatgg caaaaacaac cgcccagcg gaattccaga ccggttctcc 660
gggagctcgt ccgggaacac cgcttcgctc accatcacgg gggcccaggc ggaggacgaa 720
gcagattact actgcaactc gcgggattcc agcggcaatc acctctgggt gttcgggggc 780
ggaaccaagc tgactgtgct gggatcgcac caccatcacc atcatcatca c 831
<210> 224
10 <211> 277
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
15 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 224
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
20 His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30
Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45
Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
25 50 55 60
Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly
65 70 75 80
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95
30 Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110
Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Leu Ser Ser Trp His Phe His Asp
115 120 125
Ala Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly
35 130 135 140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ser Ser
145 150 155 160
Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val
165 170 175
40 Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp
180 185 190
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Lys
195 200 205
Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser
45 210 215 220
Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu
225 230 235 240
Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Leu Trp

245 250 255
 Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser His His His
 260 265 270
 His His His His His
 5 275
 <210> 225
 <211> 490
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 10 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 225
 15 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
 20 20 25 30
 Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
 20 35 40 45
 Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
 50 55 60
 Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly
 65 70 75 80
 25 Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
 85 90 95
 Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
 100 105 110
 Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Leu Ser Ser Trp His Phe His Asp
 30 115 120 125
 Ala Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly
 130 135 140
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Ser
 145 150 155 160
 35 Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val
 165 170 175
 Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp
 180 185 190
 Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Lys
 40 195 200 205
 Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser
 210 215 220
 Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu
 225 230 235 240
 45 Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Leu Trp
 245 250 255
 Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Thr Thr Pro Ala
 260 265 270

RU 2752918 C2

	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	
	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	
5	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	
	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	
10	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	
	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	
	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	
15	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	
	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	
20	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	
	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	
	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	
25	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	
	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg							
30	<210>	226															
	<211>	1470															
	<212>	ДНК															
	<213>	Искусственная последовательность															
	<220>																
	<221>	источник															
35	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"															
	<400>	226															
	atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg											60
	cccgaagtgc	agttggtgga	atcaggagga	ggacttgctg	aacctggaag	atctctcaga											120
40	ctctcgtgtg	cggcctccgg	tttcaccttc	gacgactacg	ccatgcattg	ggtcagacag											180
	gccccgggaa	agggcctgga	gtgggtgtca	ggcatctcat	ggaacagcgg	ctccattggc											240
	tacgccgact	cgggtcaagg	aaggttcact	atctcccggg	acaacgcaa	gaactccctg											300
	tacctcaaaa	tgaacagcct	gcgcgccgag	gatactgccc	tgtactactg	cgccaagggg											360
	ctgtccagct	ggcactttca	cgacgcactt	gatatctggg	gacagggtag	catggtcacc											420
45	gtgtcctccg	gtggcggaag	ctcaggggga	ggaggaagcg	ggggcggtgg	ttctcctcc											480
	gaactgaccc	aggacccggc	cgtgtccgtg	gcgctgggac	aaaccgtgcg	cattacttgc											540
	cagggcgaca	gcttgccgtc	gtactacgcc	tcgtggtacc	agcagaagcc	cggccaggct											600
	cccgtgctgg	tcattctatg	caaaaacaac	cgcccagcgc	gaattccaga	ccggttctcc											660

gggagctcgt ccggaacac cgcttcgctc accatcacgg gggcccaggc ggaggacgaa 720
 gcagattact actgcaactc gcgggattcc agcggcaatc acctctgggt gttcgggggc 780
 ggaaccaagc tgactgtgct gaccactacc ccagcaccga ggccaccac cccggctcct 840
 accatcgctt cccagcctct gtccctgctt ccggaggcat gtagaccgc agctgggtggg 900
 5 gccgtgcata cccgggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960
 ggtacttgctg ggggtcctgct gcttttcaactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcgggtcgg 1020
 aagaagctgc tgtacatctt taagcaacc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080
 gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140
 aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200
 10 gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260
 ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320
 caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga 1380
 ggcaaaggcc acgacggact gtaccagggga ctacgaccg ccaccaagga cacctatgac 1440
 gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470
 15 <210> 227
 <211> 245
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 20 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 227
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 25 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 30 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 35 85 90 95
 Ala Lys Asp Lys Gly Gly Gly Tyr Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Ser Asp
 100 105 110
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125
 40 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Ser Glu Leu Thr
 130 135 140
 Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr
 145 150 155 160
 Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln
 45 165 170 175
 Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Lys Asn Asn Arg
 180 185 190
 Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr

RU 2752918 C2

195 200 205
Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
210 215 220
Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
5 225 230 235 240
Lys Leu Thr Val Leu
245
<210> 228
<211> 828
10 <212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
15 полинуклеотид"
<400> 228
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
cccgaagtgc aacttgtgga atctggtgga ggacttgtgc aacctggaag atcactgaga 120
ctgtcatgtg cagcctcggg gtttaccttc gacgactacg ccatgcactg ggtgcgccag 180
20 gctccgggga agggcctcga atgggtgtcg ggcacagct ggaactccgg ttccattggc 240
tatgcggact ccgtgaaagg acgcttcaca atttcccggg ataacgcca gaacagcctg 300
tacttgacaga tgaactccct gcgggccgag gataccgccc tgtactactg cgctaaggac 360
aagggcggtg gatactacga cttctggagc ggaagcgact actggggaca gggaactctg 420
gtcaccgtgt cctccggcgg agggggctcc ggcggcggtg gtagcggggg tggagggtcg 480
25 tcgtcggagc tgaccagga ccccgagtg tccgtcgccc tggggcagac tgtgcggatc 540
acttgccaag gagacagcct gcggtcctac tacgcgtcct ggtatcagca gaagccgggg 600
caggccccag tcctcgtcat ctacggaaag aacaataggc ccagcggaat ccctgaccgc 660
ttctcgggct catcctccgg caacaccgcc tccctgacca tcacgggcgc gcaggccgag 720
gacgaagccg attactactg caactcacgg gattccagcg gatgggtgtt cggaggagga 780
30 accaagctca ctgtgctcgg atcgcaccac catcaccatc atcatcac 828
<210> 229
<211> 276
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
35 <220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 229
40 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30
Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
45 35 40 45
Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly

RU 2752918 C2

	65		70		75		80									
	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala
					85					90					95	
	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr
5				100					105					110		
	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys	Asp	Lys	Gly	Gly	Gly	Tyr	Tyr	Asp	Phe
			115					120					125			
	Trp	Ser	Gly	Ser	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser
			130					135					140			
10	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
	145					150					155				160	
	Ser	Ser	Glu	Leu	Thr	Gln	Asp	Pro	Ala	Val	Ser	Val	Ala	Leu	Gly	Gln
				165						170				175		
	Thr	Val	Arg	Ile	Thr	Cys	Gln	Gly	Asp	Ser	Leu	Arg	Ser	Tyr	Tyr	Ala
15				180					185					190		
	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Val	Leu	Val	Ile	Tyr
			195					200					205			
	Gly	Lys	Asn	Asn	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
			210					215				220				
20	Ser	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Thr	Gly	Ala	Gln	Ala	Glu
	225					230					235				240	
	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Asn	Ser	Arg	Asp	Ser	Ser	Gly	Trp	Val
				245						250				255		
	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Ser	His	His	His	His
25				260					265					270		
	His	His	His	His												
				275												
	<210>	230														
	<211>	489														
30	<212>	ПРТ														
	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
	<221>	источник														
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический														
35		полипептид"														
	<400>	230														
	Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu
	1				5						10				15	
	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu
40				20					25					30		
	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe
			35					40					45			
	Thr	Phe	Asp	Asp	Tyr	Ala	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys
		50					55					60				
45	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ser	Gly	Ile	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Ile	Gly
	65					70				75					80	
	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala
				85						90					95	

RU 2752918 C2

	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr
				100					105					110		
	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys	Asp	Lys	Gly	Gly	Gly	Tyr	Tyr	Asp	Phe
				115				120					125			
5	Trp	Ser	Gly	Ser	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser
				130				135				140				
	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
	145					150					155					160
	Ser	Ser	Glu	Leu	Thr	Gln	Asp	Pro	Ala	Val	Ser	Val	Ala	Leu	Gly	Gln
10					165					170					175	
	Thr	Val	Arg	Ile	Thr	Cys	Gln	Gly	Asp	Ser	Leu	Arg	Ser	Tyr	Tyr	Ala
				180					185					190		
	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Val	Leu	Val	Ile	Tyr
				195				200					205			
15	Gly	Lys	Asn	Asn	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
				210				215				220				
	Ser	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Thr	Gly	Ala	Gln	Ala	Glu
	225					230					235					240
	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Asn	Ser	Arg	Asp	Ser	Ser	Gly	Trp	Val
20					245					250				255		
	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro
				260					265					270		
	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu
				275					280				285			
25	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg
				290				295				300				
	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly
	305					310					315					320
	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys
30					325					330					335	
	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg
				340					345					350		
	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro
				355				360					365			
35	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser
				370			375					380				
	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu
	385					390					395					400
	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg
40					405					410					415	
	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln
				420					425					430		
	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr
				435				440					445			
45	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp
				450				455				460				
	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala
	465					470					475					480

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485

<210> 231

<211> 1467

5 <212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

10 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 231

	atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg	60
	cccgaagtgc	aacttgtgga	atctgggtgga	ggacttgtgc	aacctggaag	atcactgaga	120
	ctgtcatgtg	cagcctcggg	gtttaccttc	gacgactacg	ccatgcactg	ggtgcgccag	180
15	gctccgggga	agggcctcga	atgggtgtcg	ggcatcagct	ggaactccgg	ttccattggc	240
	tatgcggact	ccgtgaaagg	acgcttcaca	atttcccggg	ataacgcaa	gaacagcctg	300
	tacttgacaga	tgaactccct	gcggggccgag	gataccgccc	tgtactactg	cgctaaggac	360
	aagggcggtg	gatactacga	cttctggagc	ggaagcgact	actggggaca	gggaactctg	420
	gtcaccgtgt	cctccggcgg	agggggctcc	ggcggcggtg	gtagcggggg	tggagggtcg	480
20	tcgtcggagc	tgaccacagga	ccccgcagtg	tccgtcgccc	tggggcagac	tgtgcggatc	540
	acttgccaag	gagacagcct	gcggtcctac	tacgcgtcct	ggtatcagca	gaagccgggg	600
	caggccccag	tcctcgtcat	ctacggaaag	aacaataggc	ccagcggaat	ccctgaccgc	660
	ttctcgggct	catcctccgg	caacaccgcc	tccctgacca	tcacggggcg	gcaggccgag	720
	gacgaagccg	attactactg	caactcacgg	gattccagcg	gatgggtgtt	cggaggagga	780
25	accaagctca	ctgtgctcac	cactacccca	gcaccgaggc	caccaccccc	ggctcctacc	840
	atgcctccc	agcctctgtc	cctgcgtccg	gaggcatgta	gacccgcagc	tgggtggggcc	900
	gtgcataccc	ggggctttga	cttcgcctgc	gatatctaca	tttgggcccc	tctggctggt	960
	acttgcgggg	tcctgctgct	ttcactcgtg	atcactcttt	actgtaagcg	cggtcggaag	1020
	aagctgctgt	acatctttta	gcaacccttc	atgaggcctg	tgacagactac	tcaagaggag	1080
30	gacggctgtt	catgccggtt	cccagaggag	gaggaaggcg	gctgcgaact	gcgcgtgaaa	1140
	ttcagccgca	gcgcagatgc	tccagcctac	aagcaggggc	agaaccagct	ctacaacgaa	1200
	ctcaatcttg	gtcggagaga	ggagtacgac	gtgctggaca	agcggagagg	acgggaccca	1260
	gaaatgggcg	ggaagccgcg	cagaaagaat	ccccaagagg	gcctgtacaa	cgagctccaa	1320
	aaggataaga	tggcagaagc	ctatagcgag	attgggtatga	aaggggaacg	cagaagaggc	1380
35	aaaggccacg	acggactgta	ccaggggactc	agcaccgcca	ccaaggacac	ctatgacgct	1440
	cttcacatgc	aggccctgcc	gcctcgg				1467

<210> 232

<211> 247

<212> ПРТ

40 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

45 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 232

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

1 5 10 15

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

RU 2752918 C2

	20	25	30
	Ser Ala Thr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu		
	35	40	45
5	Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Thr Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala		
	50	55	60
	Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn		
	65	70	75
	Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val		
	85	90	95
10	Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Ala Tyr Trp Gly		
	100	105	110
	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly		
	115	120	125
	Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala		
15	130	135	140
	Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly		
	145	150	155
	Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln		
	165	170	175
20	His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg		
	180	185	190
	Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr		
	195	200	205
	Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr		
25	210	215	220
	Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr		
	225	230	235
	Gly Thr Lys Val Thr Val Leu		240
	245		
30	<210> 233		
	<211> 741		
	<212> ДНК		
	<213> Искусственная последовательность		
	<220>		
35	<221> источник		
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"		
	<400> 233		
	gaagtgcaac tccaacaatc aggtccagga ctcgtcaaac cctcgcttac tctgtcgctg		60
40	acttgtgcta tctcgggaga ctccgtgagc tccaacagcg ccacctggac ttggattaga		120
	cagtccccgt cacggggcct cgaatggctg ggaaggacct actaccggag cacctggtac		180
	aacgactatg ctgtgtccgt gaagtccgc atcaccatca accccgatac ctccaagaac		240
	cagttcagct tgcaactgaa ctccgtgacc cctgaggata cggccgtcta ttactgcgcc		300
	cgcgaggggt ccggttccta ctacgcctac tggggacagg gtactctggt caccgtgtcg		360
45	agcggagggg ggggggtccg cggaggagga tctggtggcg gaggtccca gtccgcgctg		420
	accagacctg cgtccgtgtc cggctcaccg ggccagtcta tcaccattag ctgcaccggc		480
	actagctcag acgtgggagg gtacaactac gtgtcgtggt accagcagca ccctggaaag		540
	gccccgaagc tgatgatcta cgacgtgtcc aaccggccca gcgggggtgtc gaatcgcttc		600

tccgggtcaa agtccggcaa cacagccagc ctgaccatta gcggactgca ggccgaggat 660
gaagcagact actactgctc gtcctacacc tcctcctcga ctctctacgt gtttggcacc 720
ggaactaagg tcaccgtgct g 741
<210> 234
5 <211> 834
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
10 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полинуклеотид"
<400> 234
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
cccgaagtgc aactccaaca atcaggtcca ggactcgtca aaccctcgct tactctgtcg 120
15 ctgacttggtg ctatctcggg agactccgtg agctccaaca gcgccacctg gacttggatt 180
agacagtccc cgtcacgggg cctcgaatgg ctgggaagga cctactaccg gagcacctgg 240
tacaacgact atgctgtgtc cgtgaagtcc cgcacacca tcaaccccga tacctccaag 300
aaccagttca gcttgcaact gaactccgtg acccctgagg atacggccgt ctattactgc 360
gcccgcgagg ggtccgggtc ctactacgcc tactggggac aggggtactct ggtcaccgtg 420
20 tctgagcggag gggggggggtc cggcggagga ggatctgggtg gcggagggtc ccagtccgcg 480
ctgacccagc ctgctgctccgt gtccgggtca ccggggccagt ctatcaccat tagctgcacc 540
ggcactagct cagacgtggg aggggtacaac tacgtgtcgt ggtaccagca gcaccctgga 600
aaggccccga agctgatgat ctacgacgtg tccaaccggc ccagcgggggt gtcgaatcgc 660
ttctccgggt caaagtccgg caacacagcc agcctgacca ttagcggact gcaggccgag 720
25 gatgaagcag actactactg ctctcctac acctcctcct cgactctcta cgtgtttggc 780
accggaacta aggtcaccgt gctgggatcg caccaccatc accatcatca tcac 834
<210> 235
<211> 279
<212> ПРТ
30 <213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
35 <400> 235
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30
40 Val Lys Pro Ser Leu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp
35 40 45
Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Thr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Ser Pro
50 55 60
Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Thr Trp
45 65 70 75 80
Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro
85 90 95
Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro

RU 2752918 C2

		100		105		110											
		Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Glu	Gly	Ser	Gly	Ser	Tyr
		115							120					125			
		Tyr	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly
5		130						135					140				
		Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Ala
		145					150					155				160	
		Leu	Thr	Gln	Pro	Ala	Ser	Val	Ser	Gly	Ser	Pro	Gly	Gln	Ser	Ile	Thr
					165						170					175	
10		Ile	Ser	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Asp	Val	Gly	Gly	Tyr	Asn	Tyr	Val
					180					185				190			
		Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	His	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Met	Ile	Tyr
					195				200					205			
		Asp	Val	Ser	Asn	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
15		210						215					220				
		Lys	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln	Ala	Glu
		225				230						235				240	
		Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Ser	Tyr	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Leu
					245						250				255		
20		Tyr	Val	Phe	Gly	Thr	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Gly	Ser	His	His
					260				265						270		
		His	His	His	His	His	His	His									
					275												
		<210>	236														
25		<211>	491														
		<212>	ПРТ														
		<213>	Искусственная последовательность														
		<220>															
		<221>	источник														
30		<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"														
		<400>	236														
		Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu
		1				5					10				15		
35		His	Ala	Ala	Arg	Pro	Glu	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu
					20					25				30			
		Val	Lys	Pro	Ser	Leu	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Ile	Ser	Gly	Asp
					35				40				45				
		Ser	Val	Ser	Ser	Asn	Ser	Ala	Thr	Trp	Thr	Trp	Ile	Arg	Gln	Ser	Pro
40		50					55						60				
		Ser	Arg	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu	Gly	Arg	Thr	Tyr	Tyr	Arg	Ser	Thr	Trp
		65				70				75					80		
		Tyr	Asn	Asp	Tyr	Ala	Val	Ser	Val	Lys	Ser	Arg	Ile	Thr	Ile	Asn	Pro
					85					90				95			
45		Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu	Gln	Leu	Asn	Ser	Val	Thr	Pro
					100				105					110			
		Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Glu	Gly	Ser	Gly	Ser	Tyr
					115				120					125			

RU 2752918 C2

Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
 130 135 140
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala
 145 150 155 160
 5 Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr
 165 170 175
 Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
 180 185 190
 Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr
 10 195 200 205
 Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser
 210 215 220
 Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu
 225 230 235 240
 15 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu
 245 250 255
 Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Thr Thr Thr Pro
 260 265 270
 Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
 20 275 280 285
 Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
 290 295 300
 Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
 305 310 315 320
 25 Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
 325 330 335
 Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
 340 345 350
 Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
 30 355 360 365
 Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
 370 375 380
 Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
 385 390 395 400
 35 Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
 405 410 415
 Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
 420 425 430
 Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
 40 435 440 445
 Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
 450 455 460
 His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
 465 470 475 480
 45 Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 485 490

<210> 237

<211> 1473

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

5 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 237

```

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg      60
cccgaagtgc aactccaaca atcagggtcca ggactcgtca aaccctcgct tactctgtcg      120
10 ctgacttggtg ctatctcggg agactccgtg agctccaaca gcgccacctg gacttggatt      180
agacagtccc cgtcacgggg cctcgaatgg ctgggaagga cctactaccg gagcacctgg      240
tacaacgact atgctgtgtc cgtgaagtcc cgcataccca tcaaccccga tacctccaag      300
aaccagttca gcttgcaact gaactccgtg acccctgagg atacggccgt ctattactgc      360
gcccgcgagg ggtccggttc ctactacgcc tactggggac aggggtactct ggtcacctg      420
15 tcgagcggag gggggggggtc cggcggagga ggatctgggt gcggagggtc ccagtccgcg      480
ctgaccacgc ctgctgtccg gtccgggtca ccgggccagt ctatcaccat tagctgcacc      540
ggcactagct cagacgtggg aggggtacaac tacgtgtcgt ggtaccagca gcaccctgga      600
aaggccccga agctgatgat ctacgacgtg tccaaccggc ccagcggggt gtcgaatcgc      660
ttctccgggt caaagtccgg caacacagcc agcctgacca ttagcggact gcaggccgag      720
20 gatgaagcag actactactg ctgctcctac acctcctcct cgactctcta cgtgtttggc      780
accggaacta aggtcaccgt gctgaccact accccagcac cgaggccacc caccgccggt      840
cctaccatcg cctcccagcc tctgtccctg cgtccggagg catgtagacc cgcagctggt      900
ggggccgtgc ataccggggg tcttgacttc gcctgcgata tctacatttg ggccctctg      960
gctggtactt gcgggggtcct gctgctttca ctcttgatca ctctttactg taagcgcggt      1020
25 cggaagaagc tgctgtacat ctttaagcaa cccttcatga ggcctgtgca gactactcaa      1080
gaggaggacg gctgttcatg ccggttccca gaggaggagg aaggcggctg cgaactgcgc      1140
gtgaaattca gccgcagcgc agatgctcca gcctacaagc aggggcagaa ccagctctac      1200
aacgaactca atcttggtcg gagagaggag tacgacgtgc tggacaagcg gagaggacgg      1260
gaccacagaa tgggcgggaa gccgcgcaga aagaatcccc aagagggcct gtacaacgag      1320
30 ctccaaaagg ataagatggc agaagcctat agcgagattg gtatgaaagg ggaacgcaga      1380
agaggcaaag gccacgacgg actgtaccag ggactcagca ccgccaccaa ggacacctat      1440
gacgctcttc acatgcaggc cctgccgcct cgg      1473

```

<210> 238

<211> 247

35 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

40 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 238

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1           5           10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
45          20          25          30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
          35          40          45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

```

RU 2752918 C2

	50		55		60	
	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr					
	65		70		75	80
	Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys					
5		85		90		95
	Ala Arg Asp Tyr Trp Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Thr Leu Asp Tyr Trp					
		100		105		110
	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly					
		115		120		125
10	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro					
		130		135		140
	Gly Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr					
	145		150		155	160
	Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln					
15		165		170		175
	Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Val Ser Ser					
		180		185		190
	Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Gln Ser Gly Asn					
		195		200		205
20	Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp					
		210		215		220
	Tyr Ser Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Thr Leu Val Phe Gly Thr					
	225		230		235	240
	Gly Thr Lys Val Thr Val Leu					
25		245				
	<210> 239					
	<211> 741					
	<212> ДНК					
	<213> Искусственная последовательность					
30	<220>					
	<221> источник					
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический					
	полинуклеотид"					
	<400> 239					
35	caagtccaac tcgtccagtc cgggtgcagaa gtcaagaagc caggagcgtc cgtgaaagtg				60	
	tcctgcaaag cctcgggcta caccttcacc ggataactaca tgactgggt gcgccaggct				120	
	cccggacaag gattggagtg gatgggttg atcaaccgga actccggcgg aaccaactac				180	
	gcccagaagt tccagggacg cgtgactatg actcgggaca cgtccatcag cactgcctac				240	
	atggaactga gccggcttag atcagacgac accgccgtgt actactgcgc ccgcgattac				300	
40	tggggctact acggaagcgg aaccctcgac tactggggac agggaactct cgtgactgtg				360	
	tcgagcgggtg gaggcggctc cggcggaggg ggttccgggtg gtggaggctc ccagtcgcgc				420	
	ctgacccagc ctgggtcggt gtccggctca cctggccaat ccatcaccat ttctgcacc				480	
	ggcacttcct ccgacgtggg agggatacaac tacgtgtcgt ggtaccagca gcatccggga				540	
	aaggccccca agctgatcat ctacgatgtg tcgtcccggc cgagcggagt gtcaaacagg				600	
45	tttagcggga gccagtccgg gaatactgcc tcgctgacaa ttagcgggct gcaggctgag				660	
	gacgaggccg attattcgtg ttctcatat gcgggctcta acaccctggt gttcggcacc				720	
	gggaccaagg tcaccgtgct g				741	
	<210> 240					

<211> 834

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

5 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 240

```

10 atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg      60
    ccccaagtcc aactcgtcca gtccggtgca gaagtcaaga agccaggagc gtccgtgaaa      120
    gtgtcctgca aagcctcggg ctacaccttc accggatact acatgcactg ggtgcgccag      180
    gctcccggac aaggattgga gtggatgggt tggatcaacc cgaactccgg cggaaccaac      240
    tacgcccaga agttccaggg acgcgtgact atgactcggg acacgtccat cagcactgcc      300
    tacatggaac tgagccggct tagatcagac gacaccgccg tgtactactg cgcccgcat      360
15 tactggggct actacggaag cggaaccctc gactactggg gacaggaac tctcgtgact      420
    gtgtcgagcg gtggaggcgg ctccggcgga gggggttccg gtggtggagg ctcccagtc      480
    gcgctgaccc agcctgggtc ggtgtccggc tcacctggcc aatccatcac catttctgc      540
    accggcactt cctccgacgt gggagggtac aactacgtgt cgtggtacca gcagcatccg      600
    ggaaaggccc ccaagctgat catctacgat gtgtcgtccc ggccgagcgg agtgtcaaac      660
20 aggttttagcg ggagccagtc cggaataact gcctcgctga caattagcgg gctgcaggct      720
    gaggacgagg ccgattattc gtgttcctca tatgcgggct ctaacaccct ggtgttcggc      780
    accgggacca aggtcaccgt gctgggatcg caccaccatc accatcatca tcac          834

```

<210> 241

<211> 279

25 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

30

<400> 241

```

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

```

RU 2752918 C2

	130		135		140												
	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	
	145					150					155					160	
	Ala	Leu	Thr	Gln	Pro	Gly	Ser	Val	Ser	Gly	Ser	Pro	Gly	Gln	Ser	Ile	
5					165					170					175		
	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Asp	Val	Gly	Gly	Tyr	Asn	Tyr	
				180					185					190			
	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	His	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Ile	Ile	
			195					200					205				
10	Tyr	Asp	Val	Ser	Ser	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	
	210						215					220					
	Ser	Gln	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln	Ala	
	225					230					235					240	
	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Ser	Cys	Ser	Ser	Tyr	Ala	Gly	Ser	Asn	Thr	
15					245					250					255		
	Leu	Val	Phe	Gly	Thr	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Gly	Ser	His	His	
				260					265					270			
	His	His	His	His	His	His	His										
			275														
20	<210>	242															
	<211>	491															
	<212>	ПРТ															
	<213>	Искусственная последовательность															
	<220>																
25	<221>	источник															
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"															
	<400>	242															
	Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu	
30	1				5					10					15		
	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	
				20					25					30			
	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	
			35					40					45				
35	Thr	Phe	Thr	Gly	Tyr	Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	
	50						55					60					
	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Trp	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Thr	Asn	
	65					70					75					80	
	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	
40					85					90					95		
	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	
				100					105					110			
	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Asp	Tyr	Trp	Gly	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Gly	
			115						120					125			
45	Thr	Leu	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	
	130						135					140					
	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	
	145					150						155				160	

RU 2752918 C2

	Ala	Leu	Thr	Gln	Pro	Gly	Ser	Val	Ser	Gly	Ser	Pro	Gly	Gln	Ser	Ile
					165					170					175	
	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Asp	Val	Gly	Gly	Tyr	Asn	Tyr
				180					185					190		
5	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	His	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Ile	Ile
				195				200					205			
	Tyr	Asp	Val	Ser	Ser	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly
		210					215					220				
	Ser	Gln	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln	Ala
10	225					230					235					240
	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Ser	Cys	Ser	Ser	Tyr	Ala	Gly	Ser	Asn	Thr
				245						250					255	
	Leu	Val	Phe	Gly	Thr	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Thr	Thr	Thr	Pro
				260					265						270	
15	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu
			275					280					285			
	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His
			290				295					300				
	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu
20	305					310					315					320
	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr
				325						330					335	
	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe
				340					345				350			
25	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg
			355					360					365			
	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser
			370				375					380				
	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr
30	385					390					395					400
	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys
				405						410					415	
	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn
				420					425						430	
35	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu
			435					440					445			
	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly
		450					455					460				
	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr
40	465					470					475					480
	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg					
				485						490						
	<210> 243															
	<211> 1473															
45	<212> ДНК															
	<213> Искусственная последовательность															
	<220>															
	<221> источник															

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 243

```

5  atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg      60
   ccccaagtcc aactcgtcca gtccggtgca gaagtcaaga agccaggagc gtccgtgaaa      120
   gtgtcctgca aagcctcggg ctacaccttc accggatact acatgcactg ggtgcgccag      180
   gctcccggac aaggattgga gtggatgggt tggatcaacc cgaactccgg cggaaccaac      240
   tacgcccaga agttccaggg acgcgtgact atgactcggg acacgtccat cagcactgcc      300
   tacatggaac tgagccggct tagatcagac gacaccggcg tgtactactg cgcccgcgat      360
10  tactggggct actacggaag cggaaccctc gactactggg gacaggggaa tctcgtgact      420
   gtgtcgagcg gtggaggcgg ctccggcgga gggggttccg gtggtggagg ctcccagtcc      480
   gcgctgacct agcctgggtc ggtgtccggc tcacctggcc aatccatcac catttctgc      540
   accggcactt cctccgacgt gggaggggtac aactacgtgt cgtggtacca gcagcatccg      600
   ggaaaggccc ccaagctgat catctacgat gtgtcgtccc ggccgagcgg agtgtcaaac      660
15  aggttttagcg ggagccagtc cgggaatact gcctcgctga caattagcgg gctgcaggct      720
   gaggacgagg ccgattattc gtgttcctca tatgcgggct ctaacaccct ggtgttcggc      780
   accgggacca aggtcaccgt gctgaccact accccagcac cgaggccacc caccgccgct      840
   cctaccatcg cctcccagcc tctgtccctg cgtccggagg catgtagacc cgagctggt      900
   ggggccgtgc ataccggggg tcttgacttc gcctgcgata tctacatttg ggcccctctg      960
20  gctggtactt gcgggggtcct gctgctttca ctctgtatca ctctttactg taagcgcggt      1020
   cggaagaagc tgctgtacat ctttaagcaa cccttcatga ggctgtgca gactactcaa      1080
   gaggaggacg gctgttcatg ccggttccca gaggaggagg aaggcggtcg cgaactgcgc      1140
   gtgaaattca gccgcagcgc agatgctcca gcctacaagc aggggcagaa ccagctctac      1200
   aacgaactca atcttgggtcg gagagaggag tacgacgtgc tggacaagcg gagaggacgg      1260
25  gaccagaaaa tgggcgggaa gccgcgcaga aagaatcccc aagagggcct gtacaacgag      1320
   ctccaaaagg ataagatggc agaagcctat agcgagattg gtatgaaagg ggaacgcaga      1380
   agaggcaaag gccacgacgg actgtaccag ggactcagca ccgccacca ggacacctat      1440
   gacgtcttcc acatgcaggc cctgccgcct cgg      1473

```

<210> 244

30 <211> 254

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

35 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 244

```

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

```

RU 2752918 C2

		85		90		95	
		Ala Arg Ala Gly Leu Ala Leu Tyr Ser Asn Tyr Val Pro Tyr Tyr Tyr					
		100		105		110	
		Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser					
5		115		120		125	
		Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn					
		130		135		140	
		Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys Thr					
		145		150		155	160
10		Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn Tyr					
		165		170		175	
		Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Val Ile					
		180		185		190	
		Tyr Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly					
15		195		200		205	
		Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu					
		210		215		220	
		Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser					
		225		230		235	240
20		Asn Pro Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu					
		245		250			
		<210> 245					
		<211> 762					
		<212> ДНК					
25		<213> Искусственная последовательность					
		<220>					
		<221> источник					
		<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"					
30		<400> 245					
		caagtccaac tgggtgcagtc gggagccgaa gtcaagaagc cgggggcctc cgtcaaagtg				60	
		tcctgcaaaag ccagcgggcta cactttcacc tcctatggga tctcatgggt cagacaggct				120	
		cccggccaag gactggaatg gatgggttg atctccgcct acaacggcaa cactaactac				180	
		gcccagaagc tgcaggggag agtgaccatg acaactgaca cctcgacctc aaccgcgtac				240	
35		atggaactgc gcagccttag gtccgacgat acggcgggtgt actattgtgc acggggccggc				300	
		ttggccctct actcgaacta cgtgccctac tactactacg gaatggacgt ctggggacag				360	
		ggaaccactg tgaccgtgtc ctccgggggt ggaggctcag gcggaggagg aagcggcggg				420	
		ggtggaagca actttatgct gaccagcct cactcgggtgt cggagagccc tggaaagact				480	
		gtgaccatct cctgcactcg gagctcgggc tccattgcgt caaactacgt gcagtggtag				540	
40		cagcagcgcc ccggttcctc gccaaaccacc gtgatctacg aggacaacca acgcccgtcc				600	
		ggggtgcctg accggttctc cggtccatc gattcctctt ccaactccgc ttccctgacc				660	
		attagcggcc tcaagaccga ggatgaagcc gactactact gccagtccta cgactcaagc				720	
		aatccgtggg tgttcgggtg aggaactaag ctgaccgtgc tc				762	
		<210> 246					
45		<211> 855					
		<212> ДНК					
		<213> Искусственная последовательность					
		<220>					

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 246

```

5  atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg      60
   ccccaagtcc aactgggtgca gtcgggagcc gaagtcaaga agccgggggc ctccgtcaaa      120
   gtgtcctgca aagccagcgg ctacactttc acctcctatg ggatctcatg ggtcagacag      180
   gctccccggc aaggactgga atggatgggt tggatctccg cctacaacgg caacactaac      240
   tacgcccaga agctgcaggg gagagtgacc atgacaactg acacctcgac ctcaaccgcg      300
10  tacatggaac tgcgcagcct taggtccgac gatacggcgg tgtactattg tgcacggggc      360
   ggcttgggccc tctactcgaa ctacgtgccc tactactact acggaatgga cgtctgggga      420
   cagggaacca ctgtgaccgt gtcctccggg ggtggaggct caggcggagg aggaagcggc      480
   gggggtggaa gcaactttat gctgaccag cctcactcgg tgcggagag ccctggaaag      540
   actgtgacca tctcctgcac tcggagctcg ggctccattg cgtcaaacta cgtgcagtgg      600
15  taccagcagc gccccgggtt ctcgccaacc accgtgatct acgaggacaa ccaacgcccg      660
   tccggggtgc ctgaccggtt ctccggctcc atcgattcct cttccaactc cgcttccttg      720
   accattagcg gcctcaagac cgaggatgaa gccgactact actgccagtc ctacgactca      780
   agcaatccgt ggggtgttcgg tggaggaact aagctgaccg tgctcggatc gcaccacat      840
   caccatcatc atcac      855

```

20 <210> 247

<211> 285

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

25 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 247

```

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
30  1          5          10          15
   His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
      20          25          30
   Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
      35          40          45
35  Thr Phe Thr Ser Tyr Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
      50          55          60
   Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn
      65          70          75          80
   Tyr Ala Gln Lys Leu Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser
40  85          90          95
   Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr
      100          105          110
   Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Leu Ala Leu Tyr Ser Asn Tyr
      115          120          125
45  Val Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
      130          135          140
   Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
      145          150          155          160

```

Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu
165 170 175
Ser Pro Gly Lys Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser
180 185 190
5 Ile Ala Ser Asn Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser
195 200 205
Pro Thr Thr Val Ile Tyr Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro
210 215 220
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Asp Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu
10 225 230 235 240
Thr Ile Ser Gly Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln
245 250 255
Ser Tyr Asp Ser Ser Asn Pro Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
260 265 270
15 Thr Val Leu Gly Ser His His His His His His His
275 280 285
<210> 248
<211> 498
<212> ПРТ
20 <213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
25 <400> 248
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30
30 Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45
Thr Phe Thr Ser Tyr Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn
35 65 70 75 80
Tyr Ala Gln Lys Leu Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser
85 90 95
Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr
100 105 110
40 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Leu Ala Leu Tyr Ser Asn Tyr
115 120 125
Val Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
130 135 140
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
45 145 150 155 160
Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu
165 170 175
Ser Pro Gly Lys Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser

RU 2752918 C2

		180		185		190											
		Ile	Ala	Ser	Asn	Tyr	Val	Gln	Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Ser	Ser
		195							200					205			
		Pro	Thr	Thr	Val	Ile	Tyr	Glu	Asp	Asn	Gln	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro
5		210						215					220				
		Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Ile	Asp	Ser	Ser	Ser	Asn	Ser	Ala	Ser	Leu
		225				230					235					240	
		Thr	Ile	Ser	Gly	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln
					245						250					255	
10		Ser	Tyr	Asp	Ser	Ser	Asn	Pro	Trp	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu
				260					265						270		
		Thr	Val	Leu	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro
				275					280					285			
		Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro
15		290						295					300				
		Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp
		305				310					315					320	
		Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu
					325					330					335		
20		Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu
				340					345					350			
		Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu
				355					360					365			
		Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys
25		370						375					380				
		Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys
		385				390					395					400	
		Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu
				405					410					415			
30		Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly
				420					425					430			
		Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu
				435				440					445				
		Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly
35		450						455					460				
		Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser
		465				470				475						480	
		Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro
				485					490					495			
40		Pro	Arg														
		<210>	249														
		<211>	1494														
		<212>	ДНК														
		<213>	Искусственная последовательность														
45		<220>															
		<221>	источник														
		<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"														

<400> 249

```

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg      60
ccccaagtcc aactggtgca gtcgggagcc gaagtcaaga agccgggggc ctccgtcaaa      120
gtgtcctgca aagccagcgg ctacactttc acctcctatg ggatctcatg ggtcagacag      180
5 gctcccggcc aaggactgga atggatgggt tggatctccg cctacaacgg caacactaac      240
tacgcccaga agctgcaggg gagagtgacc atgacaactg acacctcgac ctcaaccgcg      300
tacatggaac tgcgcagcct taggtccgac gatacggcgg tgtactattg tgcacgggcc      360
ggcttgggccc tctactcgaa ctacgtgccc tactactact acggaatgga cgtctgggga      420
cagggaaacca ctgtgaccgt gtcctccggg ggtggaggct caggcggagg aggaagcggc      480
10 gggggtggaa gcaactttat gctgacccag cctcactcgg tgtcggagag ccctggaaag      540
actgtgacca tctcctgcac tcggagctcg ggctccattg cgtcaaaacta cgtgcagtgg      600
taccagcagc gccccgggtt ctcgccaacc accgtgatct acgaggacaa ccaacgcccg      660
tccgggggtgc ctgaccggtt ctccggctcc atcgattcct cttccaactc cgcttccctg      720
accattagcg gcctcaagac cgaggatgaa gccgactact actgccagtc ctacgactca      780
15 agcaatccgt ggggtgttcgg tggaggaaact aagctgaccg tgctcaccac taccagca      840
ccgaggccac ccaccccggc tcctaccatc gcctcccagc ctctgtccct gcgtccggag      900
gcatgtagac ccgcagctgg tggggccgtg cataccgggg gtcttgactt cgctgcat      960
atctacattt gggcccctct ggctgggtact tgcgggggtcc tgctgctttc actcgtgatc      1020
actctttact gtaagcgcgg tcggaagaag ctgctgtaca tctttaagca acccttcatg      1080
20 aggcctgtgc agactactca agaggaggac ggctgttcat gccggttccc agaggaggag      1140
gaaggcggct gcgaactgcg cgtgaaattc agccgcagcg cagatgctcc agcctacaag      1200
caggggcaga accagctcta caacgaactc aatcttggtc ggagagagga gtacgacgtg      1260
ctggacaagc ggagaggacg ggaccagaaa atgggcggga agccgcgcag aaagaatccc      1320
caagagggcc tgtacaacga gtcctaaaag gataagatgg cagaagccta tagcgagatt      1380
25 ggtatgaaag gggaacgcag aagaggcaaa ggccacgacg gactgtacca gggactcagc      1440
accgccacca aggacaccta tgacgctctt cacatgcagg ccctgccgcc tcgg      1494

```

<210> 250

<211> 241

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 250

```

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

```

RU 2752918 C2

				100					105						110		
	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	
				115					120					125			
	Gly	Gly	Ser	Ser	Tyr	Val	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Ala	Ser	Gly	Thr	
5				130					135					140			
	Pro	Gly	Gln	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	
	145						150					155				160	
	Gly	Ser	Asn	Tyr	Val	Tyr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	
							165					170				175	
10	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Arg	Asn	Asn	Gln	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	
									185					190			
	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	Ser	
									200					205			
	Gly	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ala	Trp	Asp	
15				210					215				220				
	Asp	Ser	Leu	Ser	Gly	Pro	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	
	225						230					235				240	
	Leu																
	<210>	251															
20	<211>	723															
	<212>	ДНК															
	<213>	Искусственная последовательность															
	<220>																
	<221>	источник															
25	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"															
	<400>	251															
	gaagtgcagc	tcgtggaatc	gggcggtgga	ctggtcaagc	caggagggtc	cctgcggctg										60	
	tcctgcgtgg	cctccggttt	cacattctcc	aacgcgtgga	tgaattgggt	gcgccaagcc										120	
30	cctggaaagg	gacttgaatg	ggtcggacgg	atcaagagca	aaaccgacgg	aggaactgcc										180	
	gattacgccg	caccctgtga	gggcagattc	accatttcgc	gggatgactc	gaagaacacc										240	
	atgtacctcc	agatgaactc	gctcaagacc	gaggataaccg	gcgtctacta	ctgcatcacc										300	
	ggcgctactg	acgtctgggg	acagggaact	accgtgactg	tgtcctccgg	cggaggcgga										360	
	agcggaggag	ggggcagcgg	gggcggggga	tcattcctacg	tgctcactca	gccgccttca										420	
35	gcctccggta	ccccgggcca	gcgcgtgacc	atttcattgct	cgggctcctc	ctcaaacatc										480	
	gggagcaact	acgtgtactg	gtaccagcag	ctgcccggta	ctgcccccaa	gctgctgata										540	
	taccggaaca	accaacgccc	gagcggagtg	ccggacagat	tctccgggtc	caagtctggg										600	
	acctccgcta	gcctggcgat	ctccggtctg	aggagcgagg	acgaggcaga	ctactattgt										660	
	gcggcctggg	acgattccct	gtcggggcct	gtgtttggag	gcggcacgaa	gttgaccgtg										720	
40	ctg															723	
	<210>	252															
	<211>	816															
	<212>	ДНК															
	<213>	Искусственная последовательность															
45	<220>																
	<221>	источник															
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"															

<400> 252

	atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg	60
	cccgaagtgc agctcgtgga atcgggcggt ggactgggtca agccaggagg ttccctgcgg	120
	ctgtcctgcg tggcctccgg ttccacattc tccaacgcgt ggatgaattg ggtgcgccaa	180
5	gccccctgga agggacttga atgggtcgga cggatcaaga gcaaaaccga cggaggaact	240
	gccgattacg ccgcacccgt gaagggcaga ttaccattt cgcgggatga ctccaagaac	300
	accatgtacc tccagatgaa ctgctcaag accgaggata ccggcgtcta ctactgcatc	360
	accggcgcta ctgacgtctg gggacaggga actaccgtga ctgtgtcctc cggcgagggc	420
	ggaagcggag gagggggcag cgggggcggg ggatcatcct acgtgctcac tcagccgcct	480
10	tcagcctccg gtaccccggg ccagcgcgtg accatttcat gtcggggtc ctctcaaac	540
	atcgggagca actacgtgta ctgggtaccag cagctgcccg gtactgcccc caagctgctg	600
	atctaccgga acaaccaacg cccgagcgga gtgccggaca gattctccgg gtccaagtct	660
	gggacctccg ctagcctggc gatctccggt ctgaggagcg aggacgaggc agactactat	720
	tgtgcggcct gggacgattc cctgtcgggg cctgtgtttg gaggcggcac gaagttgacc	780
15	gtgctgggat cgcaccacca tcaccatcat catcac	816

<210> 253

<211> 272

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

20 <220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 253

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

Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro
195 200 205

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala
210 215 220

5 Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr
225 230 235 240

Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly
245 250 255

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser His His His His His His His
10 260 265 270

<210> 254
<211> 485
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность

15 <220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 254

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

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

Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe
25 35 40 45

Thr Phe Ser Asn Ala Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

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

30 Ala Asp Tyr Ala Ala Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
85 90 95

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

Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Ile Thr Gly Ala Thr Asp Val Trp Gly
35 115 120 125

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

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

40 Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly
165 170 175

Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu
180 185 190

Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro
45 195 200 205

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala
210 215 220

Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr

RU 2 752 918 C2

	225		230		235		240									
	Cys	Ala	Ala	Trp	Asp	Asp	Ser	Leu	Ser	Gly	Pro	Val	Phe	Gly	Gly	Gly
				245					250						255	
	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr
5				260					265					270		
	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala
				275					280					285		
	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe
				290					295				300			
10	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val
	305					310					315					320
	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys
					325					330					335	
	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr
15				340					345					350		
	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu
				355					360					365		
	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro
				370					375					380		
20	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly
	385					390					395					400
	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro
					405					410					415	
	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr
25				420					425					430		
	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly
				435					440					445		
	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln
				450					455				460			
30	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln
	465					470					475					480
	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg											
					485											
	<210>	255														
35	<211>	1455														
	<212>	ДНК														
	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
	<221>	источник														
40	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"														
	<400>	255														
	atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg										60
	cccgaagtgc	agctcgtgga	atcgggcggt	ggactgggtca	agccaggagg	ttccctgcgg										120
45	ctgtcctgcg	tggcctccgg	tttcacattc	tccaacgcgt	ggatgaattg											

accggcgcta ctgacgtctg gggacagggga actaccgtga ctgtgtcctc cggcgggaggc 420
 ggaagcggag gagggggcag cgggggaggg ggatcatcct acgtgctcac tcagccgcct 480
 tcagcctccg gtaccccggg ccagcgcgtg accatttcat gctcgggctc ctctcaaac 540
 atcgggagca actacgtgta ctgggtaccag cagctgcccg gtactgcccc caagctgctg 600
 5 atctaccgga acaaccaacg cccgagcgga gtgccggaca gattctccgg gtccaagtct 660
 gggacctccg ctagcctggc gatctccggg ctgaggagcg aggacgaggc agactactat 720
 tgtgcgccct gggacgattc cctgtcgggg cctgtgtttg gaggcggcac gaagttgacc 780
 gtgctgacca ctaccccagc accgaggcca cccaccccgg ctctaccat cgcctcccag 840
 cctctgtccc tgcgtccgga ggcattgtaga cccgcagctg gtggggccgt gcatacccg 900
 10 ggtcttgact tcgcctgcga tatctacatt tgggccccctc tggctggtac ttgcggggtc 960
 ctgctgcttt cactcgtgat cactctttac tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac 1020
 atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg cagactactc aagaggagga cggctgttca 1080
 tgccgggttcc cagaggagga ggaaggcggc tgcgaactgc gctgaaatt cagccgcagc 1140
 gcagatgctc cagcctacaa gcaggggcag aaccagctct acaacgaact caatcttggg 1200
 15 cggagagagg agtacgacgt gctggacaag cggagaggac gggaccaga aatgggaggg 1260
 aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc ctgtacaacg agtccaaaaa ggataagatg 1320
 gcagaagcct atagcgagat tggtatgaaa ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac 1380
 ggactgtacc agggactcag caccgcccacc aaggacacct atgacgctct tcacatgcag 1440
 gccctgccgc ctcgg 1455
 20 <210> 256
 <211> 254
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 25 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 256
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 30 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn
 20 25 30
 Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
 35 35 40 45
 Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala
 50 55 60
 Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn
 65 70 75 80
 Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val
 40 85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp
 100 105 110
 Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly
 115 120 125
 45 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser
 130 135 140
 Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile
 145 150 155 160

Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr
165 170 175
Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile
180 185 190
5 Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly
195 200 205
Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala
210 215 220
10 Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr
225 230 235 240
Leu Val Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
245 250
<210> 257
<211> 762
15 <212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
20 полинуклеотид"
<400> 257
gaagtgcagc ttcagcagtc tgggtcccggg cttgtcaaac catcgagac cctgtccctg 60
acttgcgcga tcagcggcga tagcgtgctg tcaaactcgg acacctggaa ctggatcagg 120
cagtccccctt cccgcggact ggaatggttg ggccggacgt accatcgctc cacttggtac 180
25 gacgactatg ccagctccgt gagaggccgg gtgtcgatca acgtggatac ttcaaagaac 240
cagtactccc tccaactcaa tgctgtgacc ccggaggaca ccggagtgtg ctactgtgcc 300
cgggatatagac tgcaggacgg aaactcatgg agcgacgcct tcgacgtgtg gggacagggc 360
accatggtca ccgtgtccag cggaggagga ggctccggcg gtggagggtc ggggggagga 420
gggagccaat cggctctgac ccaaccggcc tcagtcagcg gttcgcccgg acagtccatt 480
30 actattagct gcaccggaac ctccagcgac gtgggaggct acaactatgt gtcgtggtac 540
cagcagcacc cggggaaggc ccctaagctg atgatctacg acgtgtccaa tcggccctcc 600
ggggtgtcca accgcttctc cggctcgaag tccggcaaca ctgcatcact gacaatcagc 660
ggactgcaag ccgaggacga agcggattac tactgtctct cctacacctc ctccctccact 720
ctcgtctacg tgtttggaac cgggaccaag gtcaccgtgc tg 762
35 <210> 258
<211> 855
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
40 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полинуклеотид"
<400> 258
atggccctcc ctgtcaccgc cctgtgtgctt ccgtgtggctc ttctgtcca cgccgctcgg 60
45 cccgaagtgc agcttcagca gtctgggtccc gggcttggtca aaccatcgca gaccctgtcc 120
ctgacttgcg cgatcagcgg cgatagcgtg ctgtcaaact cggacacctg gaactggatc 180
aggcagtccc cttcccgcgg actggaatgg ttgggcccga cgtaccatcg ctccacttgg 240
tacgacgact atgccagctc cgtgagaggc cgggtgtcga tcaacgtgga tacttcaaag 300

aaccagtact ccctccaact caatgctgtg accccggagg acaccggagt gtactactgt 360
 gcccgggata gactgcagga cggaaactca tggagcgacg ccttcgacgt gtggggacag 420
 ggcaccatgg tcaccgtgtc cagcgggtgga ggaggctccg gcggtggagg ttcgggggga 480
 ggaggggagcc aatcggctct gacccaaccg gcctcagtca gcggttcgcc cggacagtcc 540
 5 attactatta gctgcaccgg aacctccagc gacgtgggcg gctacaacta tgtgtcgtgg 600
 taccagcagc acccggggaa ggcccctaag ctgatgatct acgacgtgtc caatcgggcc 660
 tccggggtgt ccaaccgctt ctccggctcg aagtccggca aactgcatc actgacaatc 720
 agcggactgc aagccgagga cgaagcggat tactactgtc cctcctacac ctctcctcc 780
 actctcgtct acgtgttttg aaccgggacc aaggtcaccg tgctgggatc gcaccacat 840
 10 caccatcatc atcac 855
 <210> 259
 <211> 285
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 15 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 259
 20 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu
 20 25 30
 Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp
 25 35 40 45
 Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro
 50 55 60
 Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp
 65 70 75 80
 30 Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val
 85 90 95
 Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro
 100 105 110
 Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly
 35 115 120 125
 Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
 130 135 140
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 145 150 155 160
 40 Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser
 165 170 175
 Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val
 180 185 190
 Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala
 45 195 200 205
 Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser
 210 215 220
 Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile

RU 2752918 C2

225 230 235 240
 Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr
 245 250 255
 Thr Ser Ser Ser Thr Leu Val Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val
 5 260 265 270
 Thr Val Leu Gly Ser His His His His His His His His
 275 280 285
 <210> 260
 <211> 498
 10 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 15 полипептид"
 <400> 260
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu
 20 20 25 30
 Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp
 35 40 45
 Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro
 50 55 60
 25 Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp
 65 70 75 80
 Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val
 85 90 95
 Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro
 30 100 105 110
 Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly
 115 120 125
 Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
 130 135 140
 35 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 145 150 155 160
 Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser
 165 170 175
 Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val
 40 180 185 190
 Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala
 195 200 205
 Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser
 210 215 220
 45 Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile
 225 230 235 240
 Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr
 245 250 255

RU 2752918 C2

	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Leu	Val	Tyr	Val	Phe	Gly	Thr	Gly	Thr	Lys	Val	
	Thr	Val	Leu	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	
5	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	
	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	
	305																
	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	
10																	
	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	
	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	
15	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	
	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	
	385																
	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	
20																	
	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	
	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	
25	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	
	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	
	465																
	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	
30																	
	Pro	Arg															
	<210>	261															
	<211>	1494															
	<212>	ДНК															
35	<213>	Искусственная последовательность															
	<220>																
	<221>	источник															
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"															
40	<400>	261															
	atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg											60
	cccgaagtgc	agcttcagca	gtctgggtccc	gggcttgctc	aaccatcgca	gaccctgtcc											120
	ctgacttgcg	cgatcagcgg	cgatagcgtg	ctgtcaaact	cggacacctg	gaactggatc											180
	aggcagtccc	cttcccgcgg	actggaatgg	ttgggcccga	cgtaccatcg	ctccacttgg											240
45	tacgacgact	atgccagctc	cgtgagaggc	cgggtgtcga	tcaacgtgga	tacttcaaag											300
	aaccagtact	ccctccaact	caatgctgtg	accccgaggg	acaccggagt	gtactactgt											360
	gcccgggata	gactgcagga	cggaactca	tggagcgacg	ccttcgacgt	gtggggacag											420
	ggcaccatgg	tcaccgtgtc	cagcgggtgga	ggaggctccg	gcggtggagg	ttcgggggga											480

ggagggagcc aatcggtctt gacccaaccg gcctcagtca gcggttcgcc cggacagtcc 540
 attactatta gctgcaccgg aacctccagc gacgtgggcg gctacaacta tgtgtcgtgg 600
 taccagcagc acccggggaa ggcccctaag ctgatgatct acgacgtgtc caatcgggcc 660
 tccgggggtgt ccaaccgctt ctccggctcg aagtccggca aactgcatc actgacaatc 720
 5 agcggactgc aagccgagga cgaagcggat tactactgct cctcctacac ctctcctcc 780
 actctcgtct acgtgttttg aaccgggacc aaggtcaccg tgctgaccac taccagca 840
 ccgaggccac ccaccccggc tcctaccatc gcctcccagc ctctgtccct gcgtccggag 900
 gcatgtagac ccgcagctgg tggggccgtg cataccggg gtcttgactt cgctgcgat 960
 atctacattt gggcccctct ggctgggtact tgcggggtcc tgctgctttc actcgtgatc 1020
 10 actctttact gtaagcgcgg tcggaagaag ctgctgtaca tctttaagca acccttcatg 1080
 aggcctgtgc agactactca agaggaggac ggctgttcat gccggttccc agaggaggag 1140
 gaaggcggct gcgaactgcg cgtgaaattc agccgcagcg cagatgctcc agcctacaag 1200
 caggggcaga accagctcta caacgaactc aatcttggtc ggagagagga gtacgacgtg 1260
 ctggacaagc ggagaggacg ggaccagaa atgggcggga agccgcgag aaagaatccc 1320
 15 caagagggcc tgtacaacga gtcctaaaag gataagatgg cagaagccta tagcgagatt 1380
 ggtatgaaag gggaacgcag aagaggcaaa ggccacgacg gactgtacca gggactcagc 1440
 accgccacca aggacaccta tgacgctctt cacatgcagg ccctgccgcc tcgg 1494
 <210> 262
 <211> 249
 20 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 25 полипептид"
 <400> 262
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 30 Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
 50 55 60
 35 Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
 65 70 75 80
 Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Glu Ser Ser Ser Gly Trp Tyr Glu Gly Asn
 100 105 110
 40 Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Ser
 130 135 140
 45 Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val
 145 150 155 160
 Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp
 165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Lys
180 185 190
Asn His Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser
195 200 205
5 Gly Asp Thr Asp Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu
210 215 220
Ala Asp Tyr Tyr Cys His Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Leu Phe
225 230 235 240
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
10 245
<210> 263
<211> 747
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
15 <220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полинуклеотид"
<400> 263
20 gaagtgcaac ttcagcagtc cggtcctggc ttggtaagc cgtcacagac cctgtcgctg 60
acttgtgcta ttagcgggga ctctgtgtcc tcaaactccg ccgcatggaa ctggattaga 120
cagtcgccct cccggggact ggagtggctg ggccgcacct actaccggtc caagtggtag 180
aatgactacg ccgtgtccgt gaagtcccg c attactatca accccgacac ttcgaagaac 240
cagttttcgc tgcaactcaa ctccgtcacc cctgaggata ccgccgtgta ctattgcgcc 300
25 cgggaagaat cctccagcgg ttggtacgaa ggaaactggg tgcacccatg gggccagggc 360
accctgggtca ctgtgtcctc gggaggaggg ggcagcgggt ggcggaggaa cggaggaggga 420
ggctccagct ccgagctcac ccaggaccgc gcggtgtcag tggccctggg ccaaaccggtc 480
cgcatcacat gccaggggga ttccctgagg tcatactacg cgagctggta tcagcagaaa 540
cccgagacaag cccctgtgct cgtgatctac gggaagaacc acaggccgag cggaatcccg 600
30 gatagattct ccgggtcctc atcgggagac actgacagcc tcaccatcac cggcgcgcag 660
gccgaggacg aagctgatta ctactgccat tcccgggact cgagcgggaa ccaccttttc 720
ggtggcgga ccaagctgac cgtgctg 747
<210> 264
<211> 840
35 <212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
40 полинуклеотид"
<400> 264
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
cccgaagtgc aacttcagca gtccggctct ggcttggtca agccgtcaca gaccctgtcg 120
ctgacttggt ctattagcgg ggaactctgtg tcctcaaact ccgccgcatg gaactggatt 180
45 agacagtcgc cctcccgggg actggagtgg ctgggcccga cctactaccg gtccaagtgg 240
tacaatgact acgccgtgtc cgtgaagtcc cgcattacta tcaaccccga cacttcgaag 300
aaccagtttt cgctgcaact caactccgtc acccctgagg ataccgccgt gtactattgc 360
gcccgggaag aatcctccag cggttgggtac gaaggaaact ggttcgacct atggggccag 420

ggcaccctgg tcaactgtgtc ctcgggagga gggggcagcg gtggcggagg aagcggagga 480
 ggaggctcca gctccgagct caccaggac ccggcgggtg cagtggccct gggccaaacg 540
 gtccgcatca catgccaggg ggattccctg aggtcatact acgcgagctg gtatcagcag 600
 aaaccggac aagcccctgt gctcgtgatac tacgggaaga accacaggcc gagcggaatc 660
 5 ccggaatagat tctccgggtc ctcatcgga gacactgaca gcctcacat caccggcgcg 720
 caggccgagg acgaagctga ttactactgc cattcccggg actcgagcgg gaaccacctt 780
 ttcggtggcg gaaccaagct gaccgtgctg ggatcgcacc accatcacca tcatcatcac 840
 <210> 265
 <211> 280
 10 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 15 полипептид"
 <400> 265
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu
 20 20 25 30
 Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp
 35 40 45
 Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro
 50 55 60
 25 Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp
 65 70 75 80
 Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro
 85 90 95
 Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro
 30 100 105 110
 Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Glu Ser Ser Ser Gly
 115 120 125
 Trp Tyr Glu Gly Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 130 135 140
 35 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 145 150 155 160
 Gly Gly Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala
 165 170 175
 Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser
 40 180 185 190
 Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu
 195 200 205
 Val Ile Tyr Gly Lys Asn His Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
 210 215 220
 45 Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asp Thr Asp Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala
 225 230 235 240
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Ser Arg Asp Ser Ser
 245 250 255

Gly Asn His Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
 260 265 270
 His His His His His His His His
 275 280
 5 <210> 266
 <211> 493
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 10 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 266
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 15 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu
 20 20 25 30
 Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp
 35 40 45
 Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro
 50 55 60
 Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp
 65 70 75 80
 Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro
 25 85 90 95
 Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro
 100 105 110
 Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Glu Ser Ser Ser Gly
 115 120 125
 Trp Tyr Glu Gly Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 30 130 135 140
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 145 150 155 160
 Gly Gly Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala
 35 165 170 175
 Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser
 180 185 190
 Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu
 195 200 205
 Val Ile Tyr Gly Lys Asn His Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
 40 210 215 220
 Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asp Thr Asp Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala
 225 230 235 240
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Ser Arg Asp Ser Ser
 45 245 250 255
 Gly Asn His Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Thr
 260 265 270
 Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln

RU 2752918 C2

	275		280		285	
	Pro Leu Ser Leu Arg	Pro Glu Ala Cys Arg	Pro Ala Ala Gly Gly Ala			
	290	295	300			
	Val His Thr Arg Gly	Leu Asp Phe Ala Cys Asp	Ile Tyr Ile Trp Ala			
5	305	310	315		320	
	Pro Leu Ala Gly Thr	Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser	Leu Val Ile Thr			
		325	330		335	
	Leu Tyr Cys Lys Arg	Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr	Ile Phe Lys Gln			
		340	345		350	
10	Pro Phe Met Arg Pro	Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu	Asp Gly Cys Ser			
		355	360		365	
	Cys Arg Phe Pro Glu	Glu Glu Glu Gly Gly Cys	Glu Leu Arg Val Lys			
		370	375		380	
	Phe Ser Arg Ser Ala	Asp Ala Pro Ala Tyr Lys	Gln Gly Gln Asn Gln			
15	385	390	395		400	
	Leu Tyr Asn Glu Leu	Asn Leu Gly Arg Arg	Glu Glu Tyr Asp	Val Leu		
		405	410		415	
	Asp Lys Arg Arg Gly	Arg Asp Pro Glu Met Gly	Gly Lys Pro Arg Arg			
		420	425		430	
20	Lys Asn Pro Gln Glu	Gly Leu Tyr Asn Glu Leu	Gln Lys Asp Lys Met			
		435	440		445	
	Ala Glu Ala Tyr Ser	Glu Ile Gly Met Lys Gly	Glu Arg Arg Arg Gly			
		450	455		460	
	Lys Gly His Asp Gly	Leu Tyr Gln Gly Leu Ser	Thr Ala Thr Lys Asp			
25	465	470	475		480	
	Thr Tyr Asp Ala Leu	His Met Gln Ala Leu	Pro Pro Arg			
		485	490			
	<210> 267					
	<211> 1479					
30	<212> ДНК					
	<213> Искусственная последовательность					
	<220>					
	<221> источник					
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический					
35	полинуклеотид"					
	<400> 267					
	atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg 60
	cccgaagtgc	aacttcagca	gtccggctcct	ggcttgggtca	agccgtcaca	gaccctgtcg 120
	ctgacttggtg	ctattagcgg	ggactctgtg	tcctcaaact	ccgccgcatg	gaactggatt 180
40	agacagtcgc	cctcccgggg	actggagtg	ctgggccgca	cctactaccg	gtccaagtgg 240
	tacaatgact	acgccgtgtc	cgtgaagtcc	cgcattacta	tcaaccccga	catttcgaag 300
	aaccagtttt	cgctgcaact	caactccgtc	accctgagg	ataccgccgt	gtactattgc 360
	gcccgggaag	aatcctccag	cggttggtac	gaaggaaaact	ggttcgaccc	atggggccag 420
	ggcaccctgg	tactgtgtc	ctcgggagga	gggggcagcg	gtggcgagg	aagcgaggga 480
45	ggaggctcca	gctccgagct	caccagggac	ccggcggtgt	cagtggccct	gggcaaacg 540
	gtccgcatca	catgccaggg	ggattccctg	aggtcatact	acgcgagctg	gtatcagcag 600
	aaacccggac	aagcccctgt	gctcgtgatc	tacgggaaga	accacaggcc	gagcggaatc 660
	ccggatagat	tctccgggtc	ctcatcgggg	gacactgaca	gcctcaccat	caccggcgcg 720

caggccgagg acgaagctga ttactactgc cattccccggg actcgagcgg gaaccacctt 780
 ttcggtggcg gaaccaagct gaccgtgctg accactaccc cagcaccgag gccacccacc 840
 ccggctccta ccatcgctc ccagcctctg tccctgcgtc cggaggcatg tagacccgca 900
 gctggtgggg ccgtgcatac ccgggggtctt gacttcgcct gcgatatcta catttgggcc 960
 5 cctctggctg gtacttgctg ggtcctgctg ctttcaactcg tgatcactct ttactgtaag 1020
 cgcggctcggga agaagctgct gtacatcttt aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact 1080
 actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa 1140
 ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat gctccagcct acaagcaggg gcagaaccag 1200
 ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga 1260
 10 ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg cgcagaaaga atccccaga gggcctgtac 1320
 aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa 1380
 cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg taccagggac tcagcaccgc caccaaggac 1440
 acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg ccgcctcgg 1479
 <210> 268
 15 <211> 253
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 20 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 268
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 25 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn
 20 25 30
 Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala
 30 50 55 60
 Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn
 65 70 75 80
 Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val
 85 90 95
 35 Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp
 100 105 110
 Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser
 40 130 135 140
 Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val
 145 150 155 160
 Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr
 165 170 175
 45 Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile
 180 185 190
 Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly
 195 200 205

Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala
210 215 220
Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr
225 230 235 240
5 Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
245 250
<210> 269
<211> 759
<212> ДНК
10 <213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полинуклеотид"
15 <400> 269
gaagtgcagc tgcagcagag cggaccgggc ctggtcaaac cctcccaaac cctgtccctc 60
acttgcgcca tctccgggga ctccgtgctc tcgaactccg acacctggaa ctggattcgg 120
cagagcccat cgaggggcct ggaatggctg ggaagaacct accaccggtc cacttggtac 180
gatgactacg cgagctcagt gcgcggacgc gtgtcgatta acgtggacac ctccaagaac 240
20 cagtacagct tgcaactgaa cgccgtgacc cctgaggaca ccggagtgtg ctattgcgcc 300
cgggatatagac ttcaggacgg aaacagctgg tccgacgcct ttgacgtctg gggacagggc 360
accatggtca ctgtgtcctc ggggtggcggg ggggtccggtg gaggagggtc aggcggaggc 420
ggctcacagt cagcactgac gcagccggct tccgcttccg ggagccctgg acagagcgtg 480
accatctcgt gtaccgggac ttccagcgat gtcggcggtt acaactacgt gtcttggtac 540
25 caacagcatc cgggaaaggc cccaagctc atgatctacg acgtgtcaaa ccggcccagc 600
ggagtgtcca atcgcttctc cggctccaag tcgggcaata ctgcctcgct gactatcagc 660
ggctctgcaag ccgaagatga ggccgactat tactgtctct cctacacctc gtcctccaca 720
ctctacgtgt tcggaaccgg tactcagctg accgtgctt 759
<210> 270
30 <211> 852
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
35 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полинуклеотид"
<400> 270
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
cccgaagtgc agctgcagca gagcggaccg ggccctgtca aacctccca aacctgtcc 120
40 ctacttgctg cgatctccgg ggactccgtg ctctcgaact ccgacacctg gaactggatt 180
cggcagagcc catcgagggg cctggaatgg ctgggaagaa cctaccaccg gtccacttgg 240
tacgatgact acgcgagctc agtgcgcgga cgcgtgtcga ttaacgtgga cacctccaag 300
aaccagtaca gcttgcaact gaacgccgtg acccctgagg acaccggagt gtactattgc 360
gcccgggata gacttcagga cggaaacagc tgggtccgacg cctttgacgt ctggggacag 420
45 ggcaccatgg tactgtgtc ctcggtgtgc ggggggtccg gtggaggagg ttcaggcgga 480
ggcgggtcac agtcagcact gacgcagccg gcttccgctt ccgggagccc tggacagagc 540
gtgaccatct cgtgtaccgg gacttccagc gatgtcggcg ggtacaacta cgtgtcttgg 600
taccaacagc atccgggaaa ggcccccaag ctcatgatct acgacgtgtc aaaccggccc 660

agcggagtgt ccaatcgctt ctccggctcc aagtcgggca atactgcctc gctgactatc 720
 agcgggtctgc aagccgaaga tgaggccgac tattactgct cctcctacac ctgcctcctcc 780
 acactctacg tgttcggaac cggtactcag ctgaccgtgc ttggatcgca ccaccatcac 840
 catcatcatc ac 852

5 <210> 271

<211> 284

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

10 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 271

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

15 1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu

20 25 30

Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp

35 40 45

20 Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro

50 55 60

Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp

65 70 75 80

Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val

25 85 90 95

Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro

100 105 110

Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly

115 120 125

30 Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val

130 135 140

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

145 150 155 160

Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser

35 165 170 175

Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val

180 185 190

Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala

195 200 205

40 Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser

210 215 220

Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile

225 230 235 240

Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr

45 245 250 255

Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr

260 265 270

Val Leu Gly Ser His His His His His His His His

275 280

<210> 272
 <211> 497
 <212> ПРТ
 5 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"
 10 <400> 272
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu
 20 25 30
 15 Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp
 35 40 45
 Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro
 50 55 60
 Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp
 20 65 70 75 80
 Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val
 85 90 95
 Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro
 100 105 110
 25 Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly
 115 120 125
 Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
 130 135 140
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 30 145 150 155 160
 Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser
 165 170 175
 Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val
 180 185 190
 35 Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala
 195 200 205
 Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser
 210 215 220
 Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile
 40 225 230 235 240
 Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr
 245 250 255
 Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr
 260 265 270
 45 Val Leu Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
 275 280 285
 Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
 290 295 300

	Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile	
	305	310 315 320
	Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser	
		325 330 335
5	Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr	
		340 345 350
	Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu	
		355 360 365
	Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu	
10		370 375 380
	Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln	
		385 390 395 400
	Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu	
		405 410 415
15	Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly	
		420 425 430
	Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln	
		435 440 445
	Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu	
20		450 455 460
	Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr	
		465 470 475 480
	Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro	
		485 490 495
25	Arg	
	<210> 273	
	<211> 1491	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
30	<220>	
	<221> источник	
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"	
	<400> 273	
35	atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg	60
	cccgaagtgc agctgcagca gagcggaccg ggcctgggtca aaccctccca aaccctgtcc	120
	ctcacttgcg cgatctccgg ggactccgtg ctctcgaact ccgacacctg gaactggatt	180
	cggcagagcc catcgagggg cctggaatgg ctgggaagaa cctaccaccg gtccacttgg	240
	tacgatgact acgcgagctc agtgcgcgga cgcgtgtcga ttaacgtgga cacctccaag	300
40	aaccagtaca gcttgcaact gaacgccgtg acccctgagg acaccggagt gtactattgc	360
	gcccgggata gacttcagga cggaacagc tgggtccgacg cctttgacgt ctggggacag	420
	ggcaccatgg tcaactgtgtc ctcggtgtgc ggggggtccg gtggaggagg ttcaggcgga	480
	ggcggctcac agtcagcact gacgcagccg gcttccgctt ccgggagccc tggacagagc	540
	gtgaccatct cgtgtaccgg gacttccagc gatgtcggcg ggtacaacta cgtgtcttgg	600
45	taccaacagc atccgggaaa ggcccccaag ctcatgatct acgacgtgtc aaaccggccc	660
	agcggagtgt ccaatcgctt ctccggctcc aagtcgggca atactgcctc gctgactatc	720
	agcgggtctgc aagccgaaga tgaggccgac tattactgct cctcctacac ctgcctctcc	780
	acactctacg tggttcggaac cgggtactcag ctgaccgtgc ttaccactac ccagcaccg	840

aggccaccca ccccggtccc taccatcgcc tcccagcctc tgtccctgcg tccggaggca 900
 tgtagacccg cagctggtgg ggccgtgcat acccggggtc ttgacttcgc ctgcgatatc 960
 tacatttggg cccctctggc tggtagcttcg ggggtcctgc tgctttcact cgtgatcact 1020
 ctttactgta agcgcggtcg gaagaagctg ctgtacatct ttaagcaacc cttcatgagg 1080
 5 cctgtgcaga ctactcaaga ggaggacggc tggtcatgcc gggtcccaga ggaggaggaa 1140
 ggcggctgcg aactgcgcgt gaaattcagc cgcagcgcag atgctccagc ctacaagcag 1200
 gggcagaacc agctctacaa cgaactcaat cttggtcgga gagaggagta cgacgtgctg 1260
 gacaagcggg gagggacggga cccagaaatg ggcgggaagc cgcgcagaaa gaatcccca 1320
 gagggcctgt acaacgagct ccaaaaggat aagatggcag aagcctatag cgagattggt 1380
 10 atgaaagggg aacgcagaag aggcaaggc cacgacggac tgtaccaggg actcagcacc 1440
 gccaccaagg acacctatga cgctcttcac atgcaggccc tgccgcctcg g 1491
 <210> 274
 <211> 245
 <212> ПРТ
 15 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 20 <400> 274
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30
 25 Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 30 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Gly Arg Met Asp Thr Ala Met Ala Gln Ile Trp Gly Gln
 100 105 110
 35 Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Asp Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 115 120 125
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser
 130 135 140
 Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys Thr Val Thr Ile Pro Cys Thr Gly Ser
 40 145 150 155 160
 Ser Gly Ser Phe Ala Ser Ser Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro
 165 170 175
 Gly Ser Ala Pro Ala Thr Val Ile Tyr Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser
 180 185 190
 45 Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Val Asp Ser Ser Ser Asn Ser
 195 200 205
 Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Val Tyr
 210 215 220

Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Gly Ala Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
 225 230 235 240
 Lys Leu Thr Val Leu
 245

5 <210> 275
 <211> 735
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 10 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полинуклеотид"
 <400> 275
 caagtgcagc tccaagaatc aggtcccggc ctcgtgaagc cttccgaaac cctctccctt 60
 15 acttgtagcg tgtccggggg aagcatctcg agcagctcct attactgggg atggatcagg 120
 cagcctcccg gaaagggact ggagtggatt ggctccatct actactcggg gtccacctac 180
 tacaaccgt cactgaagtc ccgcgtgacc atctcgggtg atacctcaa gaaccagttc 240
 agcctgaagc tgtcctccgt gactgccgcc gacactgccg tgtactactg cgcgcggggg 300
 cggatggaca cagcgatggc tcagatttgg ggacagggca ccatggtcac tgtgtcctcc 360
 20 ggggatggag gctccggggg cggaggatct ggtggcgggg ggtcgaactt catgttgacc 420
 cagccacact ccgtgtcggg aagcccagga aagaccgtca ccatcccttg cactggaagc 480
 agcggttcgt tcgcatcaag ctacgtgcag tggtagcagc aaagaccgg cagcgtccg 540
 gccaccgtca tctatgagga caatcagcgg ccgtccggcg tgccggaccg cttcagcggg 600
 tcggtggact catcctcaaa ctccgcctcc ctgacgattt ccggtctgaa aaccgaggac 660
 25 gaagccgtct actactgccg gtcgtacgat ggcgccactt ggggtgttgg aggaggcacc 720
 aagctgaccg tgctg 735
 <210> 276
 <211> 828
 <212> ДНК
 30 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полинуклеотид"
 35 <400> 276
 atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgtcca cgcgctcgg 60
 cccaagtgc agctccaaga atcagggtccc ggctcgtga agccttccga aaccctctcc 120
 ctacttgta ccgtgtccgg gggaagcatc tcgagcagct cctattactg gggatggatc 180
 aggcagcctc ccggaagggg actggagtgg attggctcca tctactactc ggggtccacc 240
 40 tactacaacc cgtcactgaa gtcccgcgtg accatctcgg tggatactc caagaaccag 300
 ttcagcctga agctgtcctc cgtgactgcc gccgacactg ccgtgtacta ctgcgcgcgg 360
 ggtcggatgg acacagcgat ggctcagatt tggggacagg gcaccatggg cactgtgtcc 420
 tccggggatg gaggtccgg gggcggagga tctggtggcg gggggtcgaa cttcatgttg 480
 acccagccac actccgtgtc ggaaagccca ggaaagaccg tcaccatccc ttgactgga 540
 45 agcagcgggt cgttcgcata aagctacgtg cagtggtagc agcaaagacc cggcagcgt 600
 ccggccaccg tcatctatga ggacaatcag cggccgtccg gcgtgccgga ccgcttcagc 660
 ggatcgggtg actcatcctc aaactccgcc tccctgacga tttccggtct gaaaaccgag 720
 gacgaagccg tctactactg ccagtcgtac gatggcgcca cttgggtgtt tggaggaggc 780

accaagctga ccgtgctggg atcgaccac catcaccatc atcatcac

<210> 277

<211> 276

<212> ПРТ

5 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

10 <400> 277

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu

20 25 30

15 Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly

35 40 45

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr

20 65 70 75 80

Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr

85 90 95

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

100 105 110

25 Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg Met Asp Thr Ala Met Ala

115 120 125

Gln Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Asp Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu

30 145 150 155 160

Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys Thr Val Thr Ile

165 170 175

Pro Cys Thr Gly Ser Ser Gly Ser Phe Ala Ser Ser Tyr Val Gln Trp

180 185 190

35 Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ala Pro Ala Thr Val Ile Tyr Glu Asp

195 200 205

Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Val Asp

210 215 220

Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Lys Thr Glu

40 225 230 235 240

Asp Glu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Gly Ala Thr Trp Val

245 250 255

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser His His His His

260 265 270

45 His His His His

275

<210> 278

<211> 489

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

5 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 278

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

RU 2 752 918 C2

				325						330						335			
	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg			
				340						345					350				
	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro			
5			355					360					365						
	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser			
			370				375					380							
	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu			
	385					390				395					400				
10	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg			
				405						410					415				
	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln			
				420					425					430					
	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr			
15			435					440					445						
	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp			
		450				455						460							
	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala			
	465					470					475					480			
20	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg										
				485															
	<210>	279																	
	<211>	1467																	
	<212>	ДНК																	
25	<213>	Искусственная последовательность																	
	<220>																		
	<221>	источник																	
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"																	
30	<400>	279																	
	atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	tctgctcca	cgccgctcgg													60
	ccccaaagtgc	agctccaaga	atcagggtccc	ggcctcgtga	agccttcoga	aacctctctcc													120
	cttacttgta	ccgtgtccgg	gggaagcatc	tcgagcagct	cctattactg	gggatggatc													180
	aggcagcctc	ccggaagggg	actggagtgg	attggctcca	tctactactc	ggggtccacc													240
35	tactacaacc	cgctactgaa	gtcccgcgtg	accatctcgg	tggatacctc	caagaaccag													300
	ttcagcctga	agctgtcctc	cgtgactgcc	gccgacactg	ccgtgtacta	ctgcgcgcgg													360
	ggtcgggatg	acacagcgat	ggctcagatt	tggggacagg	gcaccatggt	cactgtgtcc													420
	tccgggggatg	gaggctccgg	gggcggagga	tctggtggcg	gggggtcgaa	cttcatgttg													480
	accagccac	actccgtgtc	ggaaagccca	ggaaagaccg	tcaccatccc	ttgactgga													

gacggctgtt catgccggtt cccagaggag gaggaaggcg gctgcgaact gcgcgtgaaa 1140
 ttcagccgca gcgcagatgc tccagcctac aagcaggggc agaaccagct ctacaacgaa 1200
 ctcaatcttg gtcggagaga ggagtacgac gtgctggaca agcggagagg acgggaccca 1260
 gaaatgggcg ggaagccgcg cagaaagaat cccaagagg gcctgtacaa cgagctccaa 1320
 5 aaggataaga tggcagaagc ctatagcgag attggtatga aaggggaacg cagaagaggc 1380
 aaaggccacg acggactgta ccagggactc agcaccgcca ccaaggacac ctatgacgct 1440
 cttcacatgc aggccctgcc gcctcgg 1467
 <210> 280
 <211> 242
 10 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 15 полипептид"
 <400> 280
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 25 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Leu Asp Val Ser Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
 30 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly
 130 135 140
 35 Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Ser Gly Thr Ser Ser Asp
 145 150 155 160
 Val Gly Gly Tyr Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln Tyr Pro Gly Lys
 165 170 175
 Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val
 40 180 185 190
 Ser Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr
 195 200 205
 Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser
 210 215 220
 45 Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Phe Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Thr
 225 230 235 240
 Val Leu
 <210> 281

<211> 726

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

5 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 281

10	caagtgsaac ttgtccagag cggagcagaa gtcaagaaac caggagcaag cgtgaaggtg	60
	tcctgcaaa cgtcaggcta cactttcacc tcctactata tgcactgggt ccgccaggcc	120
	cctggacaag gcctggaatg gatgggtatc atcaaccctg ccggtggaag caccagctac	180
	gcccagaagt ttcagggaag agtgaccatg actcgggaca cttcaacctc gacggtgtac	240
	atggagctgt cctccctgcg gtcggaggac accgccgtgt actactgctc gagggatctc	300
	gatgtgtccc tggacatttg gggacagggc accatggtca ccgtgtcctc cggggggggc	360
15	ggatcaggcg gcggagggtc agggggcggg ggctcccagt ccgcgctgac tcagccggct	420
	agcgtgtccg gctcgccggg acagagcatt accatctcgt gctcgggtac cagctccgac	480
	gtgggaggct ataactccgt gtcctgttac cagcagtacc ccggaaggc cccaagctg	540
	atgatctacg acgtgaacaa tcgcccttct ggggtgtcct ctcggttctc cgggtcaaa	600
	agcggaaaca ccgcctccct gaccatctcg ggactccaag ctgaggatga agccgactac	660
20	tactgttcga gctacacctc ctccctccact ctcttcttcg gtgccggaac taaggtcaca	720
	gtgttg	726

<210> 282

<211> 819

<212> ДНК

25 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

30 <400> 282

35	atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg	60
	ccccaagtgc aacttgtcca gagcggagca gaagtcaaga aaccaggagc aagcgtgaag	120
	gtgtcctgca aagcgtcagg ctacactttc acctcctact atatgactg ggtccgccag	180
	gcccctggac aaggcctgga atggatgggt atcatcaacc cgtccggtgg aagcaccagc	240
	tacgcccaga agtttcaggg aagagtgacc atgactcggg aacttcaac ctcgacggtg	300
	tacatggagc tgtcctccct gcggtcggag gacaccgccg tgtactactg cgcgagggat	360
	ctcgatgtgt ccctggacat ttggggagag ggcaccatgg tcaccgtgtc ctccgggggg	420
	ggcggatcag gcggcggagg ttcagggggc gggggctccc agtccgcgct gactcagccg	480
	gctagcgtgt ccggtcgcgc gggacagagc attacatct cgtgctcggg taccagctcc	540
40	gacgtgggag gctataactc cgtgtcctgg taccagcagt accccgaaa ggcccccaag	600
	ctgatgatct acgacgtgaa caatcgccct tctgggggtgt cctctcgggt ctccgggtca	660
	aagagcggaa acaccgcctc cctgaccatc tcgggactcc aagctgagga tgaagccgac	720
	tactactgtt cgagctacac ctccctcctcc actctcttct tcggtgccgg aactaaggtc	780
	acagtgttgg gatcgcacca ccatcaccat catcatcac	819

45 <210> 283

<211> 273

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

5 <400> 283

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

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

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

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

15 Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser
 65 70 75 80

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

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

20 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Leu Asp Val Ser Leu Asp Ile Trp
 115 120 125

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 130 135 140

25 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro
 145 150 155 160

Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Ser
 165 170 175

Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln
 180 185 190

30 Gln Tyr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Asn Asn
 195 200 205

Arg Pro Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn
 210 215 220

35 Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp
 225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Phe Phe Gly Ala
 245 250 255

Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser His His His His His His His
 260 265 270

40 His

<210> 284

<211> 486

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

45 <220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 284

	Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu
	1				5					10					15	
	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val
5				20					25					30		
	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr
			35					40					45			
	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln
		50					55					60				
10	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Ile	Ile	Asn	Pro	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	Ser
	65					70				75					80	
	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser
				85						90				95		
	Thr	Ser	Thr	Val	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr
15				100					105					110		
	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Asp	Leu	Asp	Val	Ser	Leu	Asp	Ile	Trp
		115						120					125			
	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
		130					135					140				
20	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Ala	Leu	Thr	Gln	Pro
	145					150				155						160
	Ala	Ser	Val	Ser	Gly	Ser	Pro	Gly	Gln	Ser	Ile	Thr	Ile	Ser	Cys	Ser
				165						170					175	
	Gly	Thr	Ser	Ser	Asp	Val	Gly	Gly	Tyr	Asn	Ser	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln
25				180					185					190		
	Gln	Tyr	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Met	Ile	Tyr	Asp	Val	Asn	Asn
		195						200					205			
	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Ser	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Asn
		210					215					220				
30	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp
	225					230					235					240
	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Ser	Tyr	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Leu	Phe	Phe	Gly	Ala
				245					250						255	
	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro
35				260					265					270		
	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu
		275						280					285			
	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp
		290					295					300				
40	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly
	305					310					315					320
	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg
				325					330						335	
	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln
45				340					345					350		
	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu
			355					360					365			
	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala

	370		375		380														
	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu			
	385						390				395					400			
	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp			
5					405					410					415				
	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu			
				420					425					430					
	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile			
				435					440					445					
10	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr			
	450						455					460							
	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met			
	465					470					475				480				
	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg													
15					485														
	<210> 285																		
	<211> 1458																		
	<212> ДНК																		
	<213> Искусственная последовательность																		
20	<220>																		
	<221> источник																		
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"																		
	<400> 285																		
25	atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg													60
	ccccaaagtgc	aacttggtcca	gagcggagca	gaagtcaaga	aaccaggagc	aagcgtgaag													120
	gtgtcctgca	aagcgtcagg	ctacactttc	acctcctact	atatgactg	ggccgccag													180
	gcccctggac	aaggcctgga	atggatgggt	atcatcaacc	cgtccggtgg	aagcaccagc													240
	tacgcccaga	agtttcaggg	aagagtgacc	atgactcggg	acacttcaac	ctcgacgggtg													300
30	tacatggagc	tgtcctccct	gcggtcggag	gacaccgccg	tgtactactg	cgcgagggat													360
	ctcgatgtgt	ccctggacat	ttggggacag	ggcaccatgg	tcaccgtgtc	ctccgggggg													420
	ggcggatcag	gcggcgagg	ttcagggggc	gggggctccc	agtccgcgct	gactcagccg													480
	gctagcgtgt	ccggctcgcc	gggacagagc	attaccatct	cgtgctcggg	taccagctcc													540
	gacgtgggag	gctataactc	cgtgtcctgg	taccagcagt	accccgga	ggcccccaag													600
35	ctgatgatct	acgacgtgaa	caatcgccct	tctggggtgt	cctctcgggt	ctccgggtca													660
	aagagcggaa	acaccgcctc	cctgaccatc	tcgggactcc	aagctgagga	tgaagccgac													720
	tactactgtt	cgagctacac	ctcctcctcc	actctcttct	tcggtgccgg	aactaaggctc													780
	acagtgttga	ccactacccc	agcaccgagg	ccaccacccc	cggctcctac	catcgctcc													840
	cagcctctgt	ccctgcgtcc	ggaggcatgt	agaccgcgag	ctggtggggc	cgtgcatacc													900
40	cggggtcttg	acttcgcctg	cgatatctac	atttggggcc	ctctggctgg	tacttgccgg													960
	gtcctgctgc	tttcaactcg	gatcactctt	tactgtaagc	gcggtcggaa	gaagctgctg													1020
	tacatcttta	agcaaccctt	catgaggcct	gtgcagacta	ctcaagagga	ggacggctgt													1080
	tcatgccggt	tcccagagga	ggaggaaggc	ggctgcgaac	tgcgcgtgaa	attcagccgc													1140
	agcgcagatg	ctccagccta	caagcagggg	cagaaccagc	tctacaacga	actcaatctt													1200
45	ggtcggagag	aggagtacga	cgtgctggac	aagcggagag	gacgggaccc	agaaatgggc													1260
	gggaagccgc	gcagaaagaa	tccccaaag	ggcctgtaca	acgagctcca	aaaggataag													1320
	atggcagaag	cctatagcga	gattgggtat	aaaggggaac	gcagaagagg	caaaggccac													1380
	gacggactgt	accaggggact	cagcaccgcc	accaaggaca	cctatgacgc	tcttcacatg													1440

caggccctgc cgcctcgg

<210> 286

<211> 247

<212> ПРТ

5 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

10 <400> 286

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Ser Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asn Ser Val

50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

20 65 70 75 80

Leu Gln Met Gly Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Val His Ser Ser Gly Tyr Tyr His Pro Gly Pro Asn Asp Tyr

100 105 110

25 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln

130 135 140

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

30 145 150 155 160

Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Tyr Gln Gln Lys

165 170 175

Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Phe Tyr Asp Glu Asn Asn Arg Pro

180 185 190

35 Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala

195 200 205

Ser Leu Thr Ile Thr Gly Thr Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr

210 215 220

Cys Ser Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn Pro Ser Cys Val Phe Gly Gly

40 225 230 235 240

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

245

<210> 287

<211> 741

45 <212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 287

	gaagtgcagt	tggtggagag	cggtggagga	cttgtgcaac	ctggaggatc	attgagactg	60
5	tcgtgtgcgg	cctccggctt	taccttctcg	tcctacgcta	tgcatgggt	ccgccaggcc	120
	cccgggaaag	gactcgaata	cgtcagcgcc	atctcctcaa	acgggggatc	aacctactac	180
	gccaatccg	tgaaggatcg	gttcaccatc	tcccgggata	acagcaagaa	caccctgtat	240
	ctgcaaatgg	ggtccctgag	ggcagaggac	atggccgtct	actactgcgc	gcgcgtgcac	300
	agctctggat	actaccaccc	tggaccgaac	gattactggg	gccagggcac	tctcgtgacc	360
10	gtgtcctcgg	ggggtgggtg	aagcggcggc	ggaggatcgg	ggggaggcgg	ctcctcgagc	420
	gaactgacac	aggaccctgc	cgtgtccgtg	gctctgggtc	agactgtgcg	cattacgtgt	480
	caaggagact	ccctgagaac	ttattacgcg	acctggtacc	agcagaagcc	gggacaggca	540
	ccggtgctgg	tgttctacga	cgaaaacaac	cggccatccg	ggattcccga	ccggttctcc	600
	ggctcatcga	gcggcaacac	tgctccctg	accatcaccg	ggaccagggc	cgaggacgag	660
15	gccgattact	actgctcctc	gcgggactcc	tccggcaacc	cctcctgcgt	gttcggcggt	720
	ggaaccaagc	tgactgtcct	c				741

<210> 288

<211> 834

<212> ДНК

20 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

25 <400> 288

	atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg	60
	cccgaagtgc	agttgggtgga	gagcgggtgga	ggacttgtgc	aacctggagg	atcattgaga	120
	ctgtcgtgtg	cggcctccgg	ctttaccttc	tcgtcctacg	ctatgcattg	ggtcgccag	180
	gcccccgga	aaggactcga	atacgtcagc	gccatctcct	caaacggggg	atcaacctac	240
30	tacgccaat	ccgtgaagga	tcggttcacc	atctcccggg	ataacagcaa	gaacaccctg	300
	tatctgcaaa	tgggggtccct	gagggcagag	gacatggccg	tctactactg	cgcgcgctg	360
	cacagctctg	gatactacca	ccctggaccg	aacgattact	ggggccaggg	cactctcgtg	420
	accgtgtcct	cggggggtg	tggaaagcggc	ggcggaggat	cggggggagg	cggtcctcgc	480
	agcgaactga	cacaggaccc	tgccgtgtcc	gtggctctgg	gtcagactgt	gcgcattacg	540
35	tgtcaaggag	actccctgag	aacttattac	gcgacctggt	accagcagaa	gccgggacag	600
	gcaccggtgc	tggtgttcta	cgacgaaaac	aaccggccat	ccgggattcc	cgaccggttc	660
	tccggctcat	cgagcggcaa	cactgcctcc	ctgaccatca	ccgggaccca	ggccgaggac	720
	gaggccgatt	actactgctc	ctcgcgggac	tcctccggca	acccctcctg	cgtgttcggc	780
	gggtggaacca	agctgactgt	cctcggatcg	caccaccatc	accatcatca	tcac	834

40 <210> 289

<211> 278

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

45 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 289

RU 2752918 C2

	Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu
	1				5					10				15		
	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu
				20					25					30		
5	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe
			35					40					45			
	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	Ala	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys
		50					55					60				
	Gly	Leu	Glu	Tyr	Val	Ser	Ala	Ile	Ser	Ser	Asn	Gly	Gly	Ser	Thr	Tyr
10	65				70					75					80	
	Tyr	Ala	Asn	Ser	Val	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser
				85					90					95		
	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Gly	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Met
			100						105					110		
15	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Val	His	Ser	Ser	Gly	Tyr	Tyr	His	Pro
		115						120					125			
	Gly	Pro	Asn	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser
		130					135					140				
	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ser
20	145					150				155					160	
	Ser	Glu	Leu	Thr	Gln	Asp	Pro	Ala	Val	Ser	Val	Ala	Leu	Gly	Gln	Thr
				165						170					175	
	Val	Arg	Ile	Thr	Cys	Gln	Gly	Asp	Ser	Leu	Arg	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Thr
			180					185					190			
25	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Val	Leu	Val	Phe	Tyr	Asp
		195					200					205				
	Glu	Asn	Asn	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Ser
		210				215					220					
	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Thr	Gly	Thr	Gln	Ala	Glu	Asp
30	225				230					235					240	
	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Ser	Arg	Asp	Ser	Ser	Gly	Asn	Pro	Ser
			245						250				255			
	Cys	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Ser	His	His
			260					265				270				
35	His	His	His	His	His	His										
			275													
	<210>	290														
	<211>	491														
	<212>	ПРТ														
40	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
	<221>	источник														
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"														
45	<400>	290														
	Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu
	1				5					10				15		
	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu

RU 2752918 C2

		20		25		30										
	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe
		35						40					45			
	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	Ala	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys
5		50					55					60				
	Gly	Leu	Glu	Tyr	Val	Ser	Ala	Ile	Ser	Ser	Asn	Gly	Gly	Ser	Thr	Tyr
	65					70					75				80	
	Tyr	Ala	Asn	Ser	Val	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser
					85					90					95	
10	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Gly	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Met
				100					105					110		
	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Val	His	Ser	Ser	Gly	Tyr	Tyr	His	Pro
			115					120					125			
	Gly	Pro	Asn	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser
15		130					135					140				
	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ser
	145					150					155				160	
	Ser	Glu	Leu	Thr	Gln	Asp	Pro	Ala	Val	Ser	Val	Ala	Leu	Gly	Gln	Thr
					165					170					175	
20	Val	Arg	Ile	Thr	Cys	Gln	Gly	Asp	Ser	Leu	Arg	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Thr
				180					185						190	
	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Val	Leu	Val	Phe	Tyr	Asp
			195					200						205		
	Glu	Asn	Asn	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Ser
25		210					215					220				
	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Thr	Gly	Thr	Gln	Ala	Glu	Asp
	225					230					235				240	
	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Ser	Arg	Asp	Ser	Ser	Gly	Asn	Pro	Ser
					245					250				255		
30	Cys	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Thr	Thr	Thr	Pro
				260					265					270		
	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu
			275					280					285			
	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His
35		290					295					300				
	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu
	305					310					315				320	
	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr
				325						330				335		
40	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe
				340					345					350		
	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg
			355					360					365			
	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser
45		370					375					380				
	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr
	385					390					395				400	
	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys

RU 2 752 918 C2

					405					410					415	
	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn
				420					425						430	
	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu
5			435					440					445			
	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly
		450					455					460				
	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr
	465					470					475				480	
10	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg					
				485						490						
	<210>	291														
	<211>	1473														
	<212>	ДНК														
15	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
	<221>	источник														
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"														
20	<400>	291														
	atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg										60
	cccgaagtgc	agttggtgga	gagcggtgga	ggacttgtgc	aacctggagg	atcattgaga										120
	ctgtcgtgtg	cggcctccgg	ctttacctic	tcgtcctacg	ctatgcattg	gggccgccag										180
	gcccccgggg	aaggactcga	atacgtcagc	gccatctcct	caaacggggg	atcaacctac										240
25	tacgccaaatt	ccgtgaagga	tcggttcacc	atctcccggg	ataacagcaa	gaacaccctg										300
	tatctgcaaaa	tgggggtccct	gagggcagag	gacatggccg	tctactactg	cgcgcgcgtg										360
	cacagctctg	gatactacca	ccctggaccg	aacgattact	ggggccaggg	cactctcgtg										420
	accgtgtcct	cggggggtgg	tggaaagcggc	ggcggaggat	cggggggagg	cggctcctcg										480
	agcgaactga	cacaggaccc	tgccgtgtcc	gtggctctgg	gtcagactgt	gcgcatcacg										540
30	tgtcaaggag	actccctgag	aacttattac	gcgacctggg	accagcagaa	gccgggacag										600
	gcaccggtgc	tgggtgttcta	cgacgaaaaa	aaccggccat	ccgggattcc	cgaccgggtc										660
	tccgggtcat	cgagcggcaa	cactgcctcc	ctgaccatca	ccgggaccca	ggccgaggac										720
	gaggccgatt	actactgctc	ctcgcgggac	tctcgggca	acccctcctg	cgtgttcggc										780
	ggtggaacca	agctgactgt	cctcaccact	accccagcac	cgaggccacc	caccccggtc										840
35	cctaccatcg	cctcccagcc	tctgtcccctg	cgtccggagg	catgtagacc	cgcagctggg										900
	ggggccgtgc	atacccgggg	tcttgacttc	gcctgcgata	tctacatttg	ggcccctctg										960
	gctgggtactt	gcgggggtcct	gctgctttca	ctcgtgatca	ctctttactg	taagcgcggt										1020
	cggaagaagc	tgctgtacat	ctttaagcaa	cccttcatga	ggcctgtgca	gactactcaa										1080
	gaggaggacg	gctgttcatg	ccggttccca	gaggaggagg	aaggcggctg	cgaactgcgc										1140
40	gtgaaattca	gccgcagcgc	agatgtcca	gcctacaagc	aggggcagaa	ccagctctac										1200
	aacgaactca	atcttggtcg	gagagaggag	tacgacgtgc	tggacaagcg	gagaggacgg										1260
	gacccagaaa	t														

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

5

<400> 292

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

10

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

15

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

20

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser

130 135 140

25

Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser

145 150 155 160

Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly

165 170 175

Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly

30

180 185 190

Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu

195 200 205

Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser

210 215 220

35

Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu

225 230 235 240

Thr Val Leu

<210> 293

<211> 729

40

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

45

<400> 293

gaagtgaac tcgtcgaatc tggagcggaa gtcaagaagc ctggagcaag cgtgaaagtg 60

tcctgtaaag cgtccgggta caccttcact tcgtattaca tgcactgggt ccgccaagct 120

	ccgggacagg gactggaatg gatgggcatc atcaacccta gcgaggatc gacctcctac	180
	gccccaaaagt tccagggcag agtgaccatg acccgggaca ccagcacatc aactgcctac	240
	atggagctgt catcactgag gtccgaggat accgccgtgt actattgcgc ccgcgaggcc	300
	ggcgtggtgg ccgtcgacta ctggggacag ggcaactctcg tgaccgtgtc atcgggaggc	360
5	ggcggttccg gggggggagg gtcggggggc ggaggctccc agtccgcact gacgcagccg	420
	gcttccgtgt ctggttcgcc cggacagtcc atcaccattt cctgcactgg aaccagcagc	480
	gacgtgggag gttacaacta cgtgtcatgg taccagcagc atcccggaaa ggcccaaaag	540
	cttatgatct acgacgtgtc caatcggccg tcgggctgca gcaaccggtt ctccggctcc	600
	aagtccggga aactgccag cctgaccatt agcgggctgc aggccgagga cgaagcggat	660
10	tactactgct cctcctacac ttcctcctcg acctgggtgt ttggtggagg caccaagttg	720
	actgtgctg	729
	<210> 294	
	<211> 822	
	<212> ДНК	
15	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<221> источник	
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"	
20	<400> 294	
	atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg	60
	cccgaagtgc aactcgtcga atctggagcg gaagtcaaga agcctggagc aagcgtgaaa	120
	gtgtcctgta aagcgtccgg ttacaccttc acttcgtatt acatgcactg ggtccgcca	180
	gctccgggac agggactgga atggatgggc atcatcaacc ctagcggagg atcgacctcc	240
25	tacgccccaa agttccaggg cagagtgacc atgaccggg acaccagcac atcaactgcc	300
	tacatggagc tgtcatcact gaggtccgag gataccgccg tgtactattg cgccgcgag	360
	gccggcgtgg tggccgtcga ctactgggga cagggcactc tcgtgaccgt gtcacggga	420
	ggcgccggtt ccgggggggg agggctcggg gccggaggct ccagtcgcg actgacgcag	480
	ccggcttccg tgtctggttc gccgggacag tccatcacca tttcctgcac tggaaccagc	540
30	agcgacgtgg gcggttaca ctacgtgtca tggtagcagc agcatcccgg aaaggcccca	600
	aagcttatga tctacgacgt gtccaatcgg ccgtcgggag tcagcaaccg gttctccggc	660
	tccaagtccg ggaacactgc cagcctgacc attagcgggc tgcaggccga ggacgaagcg	720
	gattactact gctcctccta cacttcctcc tcgacctggg tgtttggtgg aggcaccaag	780
	ttgactgtgc tgggatcgca ccaccatcac catcatcatc ac	822
35	<210> 295	
	<211> 274	
	<212> ПРТ	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
40	<221> источник	
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"	
	<400> 295	
	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu	
45	1 5 10 15	
	His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val	
	20 25 30	
	Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr	

RU 2752918 C2

		35		40		45											
		Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln
		50						55					60				
		Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Ile	Ile	Asn	Pro	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	Ser
5		65				70					75					80	
		Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser
					85					90					95		
		Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr
					100					105					110		
10		Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Glu	Ala	Gly	Val	Val	Ala	Val	Asp	Tyr
					115					120					125		
		Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
					130					135					140		
		Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Ala	Leu	Thr	Gln
15		145				150					155					160	
		Pro	Ala	Ser	Val	Ser	Gly	Ser	Pro	Gly	Gln	Ser	Ile	Thr	Ile	Ser	Cys
					165						170					175	
		Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Asp	Val	Gly	Gly	Tyr	Asn	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr
					180					185					190		
20		Gln	Gln	His	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Met	Ile	Tyr	Asp	Val	Ser
					195					200					205		
		Asn	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly
					210					215					220		
		Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala
25		225				230					235					240	
		Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Ser	Tyr	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Trp	Val	Phe	Gly
					245						250					255	
		Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Ser	His	His	His	His	His	His
					260					265					270		
30		His	His														
		<210>	296														
		<211>	487														
		<212>	ПРТ														
		<213>	Искусственная последовательность														
35		<220>															
		<221>	источник														
		<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"														
		<400>	296														
40		Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu
		1				5					10				15		
		His	Ala	Ala	Arg	Pro	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Ala	Glu	Val
					20					25					30		
		Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr
45				35					40					45			
		Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln
				50				55					60				
		Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Ile	Ile	Asn	Pro	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	Ser

RU 2752918 C2

	65				70					75				80		
	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser
					85					90				95		
	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr
5				100					105					110		
	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Glu	Ala	Gly	Val	Val	Ala	Val	Asp	Tyr
				115					120					125		
	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
				130					135					140		
10	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Ala	Leu	Thr	Gln
	145					150					155				160	
	Pro	Ala	Ser	Val	Ser	Gly	Ser	Pro	Gly	Gln	Ser	Ile	Thr	Ile	Ser	Cys
					165					170					175	
	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Asp	Val	Gly	Gly	Tyr	Asn	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr
15				180						185				190		
	Gln	Gln	His	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Met	Ile	Tyr	Asp	Val	Ser
				195					200					205		
	Asn	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly
				210					215					220		
20	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala
	225					230					235				240	
	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Ser	Tyr	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Trp	Val	Phe	Gly
				245						250					255	
	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro
25				260						265				270		
	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro
				275						280				285		
	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu
				290					295					300		
30	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys
	305					310					315				320	
	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly
				325						330					335	
	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val
35				340						345				350		
	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu
				355					360					365		
	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp
				370					375					380		
40	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn
	385					390					395				400	
	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg
				405						410					415	
	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly
45				420						425				430		
	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu
				435					440					445		
	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu

	450	455	460	
	Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His			
	465	470	475	480
	Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg			
5		485		
	<210> 297			
	<211> 1461			
	<212> ДНК			
	<213> Искусственная последовательность			
10	<220>			
	<221> источник			
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"			
	<400> 297			
15	atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg			60
	cccgaagtgc aactcgtcga atctggagcg gaagtcaaga agcctggagc aagcgtgaaa			120
	gtgtcctgta aagcgtccgg ttacaccttc acttcgtatt acatgcactg ggtccgcca			180
	gctccgggac agggactgga atggatgggc atcatcaacc ctagcggagg atcgacctcc			240
	tacgccccaa agttccaggg cagagtgacc atgacccggg acaccagcac atcaactgcc			300
20	tacatggagc tgtcatcact gaggtccgag gataccgccc tgtactattg cgcccgcgag			360
	gccggcgtgg tggccgtcga ctactgggga cagggcactc tcgtgaccgt gtcacgagg			420
	ggcggcgggt cccggggggg agggtcgggg ggccgaggct ccagtcgagc actgacgcag			480
	ccggcttccg tgtctgggtc gcccgagacg tccatcacca tttcctgcac tggaaccagc			540
	agcgacgtgg gcggttacaa ctacgtgtca tggtagcagc agcatcccgg aaaggcccca			600
25	aagcttatga tctacgacgt gtccaatcgg ccgtcgggag tcagcaaccg gttctccggc			660
	tccaagtccg ggaacactgc cagcctgacc attagcgggc tgcaggccga ggacgaagcg			720
	gattactact gctcctccta cacttcctcc tcgacctggg tgtttggtgg aggcaccaag			780
	ttgactgtgc tgaccactac cccagcaccg aggccacca ccccggtcc taccatcgcc			840
	tcacagcctc tgtccctgcg tccggaggca tgtagaccg cagctgggtg ggccgtgcat			900
30	acccgggggtc ttgacttcgc ctgcatatc tacatttggt cccctctggc tggtagctgc			960
	ggggctcctg tgctttcact cgtgatcact ctttactgta agcgcggtcg gaagaagctg			1020
	ctgtacatct ttaagcaacc cttcatgagg cctgtgcaga ctactcaaga ggaggacggc			1080
	tggtcatgcc ggttcccaga ggaggaggaa ggccgctgag aactgcgctg gaaattcagc			1140
	cgcagcgcag atgctccagc ctacaagcag gggcagaacc agctctacaa cgaactcaat			1200
35	cttggtcgga gagaggagta cgacgtgctg gacaagcgga gaggacggga cccagaaatg			1260
	ggcgggaagc cgcgcagaaa gaatcccca gagggcctgt acaacgagct ccaaaaggat			1320
	aagatggcag aagcctatag cgagattggt atgaaagggg aacgcagaag aggcaaaggc			1380
	cacgacggac tgtaccaggg actcagcacc gccaccaagg acacctatga cgctcttcac			1440
	atgcaggccc tgccgcctcg g			1461
40	<210> 298			
	<211> 250			
	<212> ПРТ			
	<213> Искусственная последовательность			
	<220>			
45	<221> источник			
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"			
	<400> 298			

RU 2752918 C2

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
5 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
10 65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Pro Leu Phe Gly Val Val Glu Glu Asp Val Asp Tyr Trp
100 105 110
15 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser
130 135 140
Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys
20 145 150 155 160
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Ala Gly Asn Gly His Asn Tyr Leu Asp
165 170 175
Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu
180 185 190
25 Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
195 200 205
Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp
210 215 220
Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Asn Pro Leu Thr Phe
30 225 230 235 240
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
245 250
<210> 299
<211> 750
35 <212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
40 полинуклеотид"
<400> 299
caagtgcagt tgggtccagag cggaggagga gtggtgcaac ccggaagatc attgaggctc 60
tcatgtgctg caagcggatt caccttctcg agctacgcaa tgtcctgggt gcgccaggcc 120
cctggaaagg gactggaatg ggtgtccgcc atctcgggct ccggcggatc aacgtactac 180
45 gccgactccg tgaagggccg ctttactatt tcaagagaca actccaagaa cactctgtac 240
ctccaaatga actctctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcg cgaggagccg 300
ctgttcggcg tgggtggagga agatgtggac tactggggcc agggcactct cgtcaccgtg 360
tcctccggcg gtggaggatc gggaggcgga ggcagcgggg gtggtggctc cgacgtcgtg 420

atgacccagt cgccccctgtc cctgcccgtg acccctgggg aaccggcctc catttctctgc 480
 cgggtccagcc agtcgctgct ggctggaaac ggacacaatt accttgattg gtatctgcaa 540
 aagcctgggc agtcaccgca gctgctgata tacctcggaa gcaaccgggc gtccgggggtg 600
 ccggaccggt tctccgggttc cgggagcggc accgacttca ccctgaaaat ctcgaggggtg 660
 5 gaggccgaag atgtcggagt gtactattgc atgcaggcgc ttcagaacct actcactttc 720
 gggggcggtta ctaagctgga aatcaagcgc 750
 <210> 300
 <211> 843
 <212> ДНК
 10 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полинуклеотид"
 15 <400> 300
 atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
 ccccaagtgc agttgggtcca gagcggagga ggagtgggtc aaccgggaag atcattgagg 120
 ctctcatgtg ctgcaagcgg attcaccttc tcgagctacg caatgtcctg ggtgcgccag 180
 gcccttggaaggaggactgga atgggtgtcc gccatctcgg gctccggcgg atcaacgtac 240
 20 tacgccgact ccgtgaaggc ccgctttact atttcaagag acaactccaa gaacactctg 300
 tacctccaaa tgaactctct gcgggccgag gacaccgccg tgtactactg cgccaaggag 360
 ccgctgttcg gcgtgggtgga ggaagatgtg gactactggg gccagggcac tctcgtcacc 420
 gtgtcctccg gcggtggagg atcgggaggc ggaggcagcg ggggtgggtg ctccgacgtc 480
 gtgatgaccc agtcgccccct gtccctgccc gtgacccctg gggaaccggc ctccatttcc 540
 25 tgccgggtcca gccagtcgct gctggctgga aacggacaca attaccttga ttggtatctg 600
 caaaagcctg ggcagtcacc gcagctgctg atctacctcg gaagcaaccg ggcgtccggg 660
 gtgccggacc ggttctccgg ttccgggagc ggcaccgact tcaccctgaa aatctcgagg 720
 gtggaggccg aagatgtcgg agtgtactat tgcattgacg cgcttcagaa ccactcact 780
 ttccgggggcg gtactaagct ggaaatcaag cgcggatcgc accaccatca ccatcatcat 840
 30 cac 843
 <210> 301
 <211> 281
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 35 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 301
 40 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val
 20 25 30
 Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
 35 40 45
 45 Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
 50 55 60
 Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr

RU 2752918 C2

	65				70					75					80	
	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser
					85					90					95	
	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr
5				100					105					110		
	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys	Glu	Pro	Leu	Phe	Gly	Val	Val	Glu	Glu
			115					120					125			
	Asp	Val	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly
			130					135					140			
10	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Val
	145					150					155				160	
	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly	Glu	Pro
				165						170					175	
	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Ala	Gly	Asn	Gly
15				180					185					190		
	His	Asn	Tyr	Leu	Asp	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Gln
			195					200					205			
	Leu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Gly	Ser	Asn	Arg	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg
			210					215					220			
20	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile	Ser	Arg
	225					230					235				240	
	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Met	Gln	Ala	Leu	Gln
				245						250					255	
	Asn	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Gly
25				260					265					270		
	Ser	His	His	His	His	His	His	His	His							
			275						280							
	<210>	302														
	<211>	494														
30	<212>	ПРТ														
	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
	<221>	источник														
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический														
35		полипептид"														
	<400>	302														
	Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu
	1				5					10				15		
	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Gly	Gly	Val
40				20					25					30		
	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe
		35						40					45			
	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys
		50					55					60				
45	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ser	Ala	Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	Tyr
	65					70				75					80	
	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser
				85						90					95	

RU 2752918 C2

	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr
				100					105					110		
	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys	Glu	Pro	Leu	Phe	Gly	Val	Val	Glu	Glu
				115				120					125			
5	Asp	Val	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly
				130			135					140				
	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Val
	145					150					155					160
	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly	Glu	Pro
10					165					170					175	
	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Ala	Gly	Asn	Gly
				180					185					190		
	His	Asn	Tyr	Leu	Asp	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Gln
				195				200					205			
15	Leu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Gly	Ser	Asn	Arg	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg
				210			215					220				
	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile	Ser	Arg
	225					230				235						240
	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Met	Gln	Ala	Leu	Gln
20					245					250				255		
	Asn	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr
				260					265					270		
	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser
				275				280					285			
25	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly
				290			295					300				
	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp
	305					310				315						320
	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile
30					325					330					335	
	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys
				340					345					350		
	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys
				355				360					365			
35	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val
				370			375					380				
	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn
	385					390				395						400
	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val
40					405					410					415	
	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg
				420				425					430			
	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys
				435				440					445			
45	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg
				450			455					460				
	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys
	465					470					475					480

Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485

490

<210> 303

<211> 1482

5 <212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

10 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 303

	atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg	60
	ccccaaagtgc	agttgggtcca	gagcggagga	ggagtgggtgc	aacccggaag	atcattgagg	120
	ctctcatgtg	ctgcaagcgg	attcaccttc	tcgagctacg	caatgtcctg	ggtgcccag	180
15	gcccctggaa	agggactgga	atgggtgtcc	gccatctcgg	gctccggcgg	atcaacgtac	240
	tacgccgact	ccgtgaaggg	ccgctttact	atttcaagag	acaactccaa	gaacactctg	300
	tacctccaaa	tgaactctct	gcggggccgag	gacaccgccg	tgtactactg	cgcgaaggag	360
	ccgctgttcg	gcgtgggtgga	ggaagatgtg	gactactggg	gccagggcac	tctcgtcacc	420
	gtgtcctccg	gcggtggagg	atcgggaggc	ggaggcagcg	ggggtgggtg	ctccgacgtc	480
20	gtgatgaccc	agtcgcccct	gtccctgccc	gtgaccctcg	gggaaccggc	ctccatttcc	540
	tgccggtcca	gccagtcgct	gctggctgga	aacggacaca	attaccttga	ttggtatctg	600
	caaaagcctg	ggcagtcacc	gcagctgctg	atctacctcg	gaagcaaccg	ggcgtccggg	660
	gtgccggacc	ggttctccgg	ttccgggagc	ggcaccgact	tcaccctgaa	aatctcgagg	720
	gtggaggccg	aagatgtcgg	agtgtactat	tgcatgcagg	cgcttcagaa	cccactcact	780
25	ttcgggggcg	gtactaagct	ggaaatcaag	cgcaccacta	ccccagcacc	gaggccaccc	840
	accccggtct	ctaccatcgc	ctcccagcct	ctgtccctgc	gtccggaggc	atgtagaccc	900
	gcagctgggtg	gggcccgtgca	tacccggggg	cttgacttcg	cctgcgatat	ctacatttgg	960
	gcccctctgg	ctggtacttg	cggggtcctg	ctgctttcac	tcgtgatcac	tctttactgt	1020
	aagcgcgggtc	ggaagaagct	gctgtacatc	tttaagcaac	ccttcatgag	gcctgtgcag	1080
30	actactcaag	aggaggacgg	ctgttcatgc	cggttcccag	aggaggagga	aggcggctgc	1140
	gaactgcgcg	tgaattcag	ccgcagcgca	gatgctccag	cctacaagca	ggggcagaac	1200
	cagctctaca	acgaactcaa	tcttggctcg	agagaggagt	acgacgtgct	ggacaagcgg	1260
	agaggacggg	acccagaaat	gggcgggaag	ccgcgcagaa	agaatcccca	agagggcctg	1320
	tacaacgagc	tccaaaagga	taagatggca	gaagcctata	gcgagattgg	tatgaaaggg	1380
35	gaacgcagaa	gaggcaaaag	ccacgacgga	ctgtaccagg	gactcagcac	cgccaccaag	1440
	gacacctatg	acgctcttca	catgcaggcc	ctgccgcctc	gg		1482

<210> 304

<211> 245

<212> ПРТ

40 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

45 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 304

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

1

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

RU 2 752 918 C2

[illegible]

ggttccaagt cgggcaacac tgccagcctg accatcagcg ggctgcaggc cgaggacgag 660
gccgactact actgctcctc gtacacctcc tcctcaaccc tgggtgtcgg cactggaact 720
aaggtcaccg tgctt 735
<210> 306
5 <211> 828
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
10 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полинуклеотид"
<400> 306
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
ccccaagtcc aactcgtcca aagcggagct gaagtcaaga agcctggagc gtcagtgaag 120
15 gtgtcctgca aggcctccgg ctacacgttt acttcctact acatgcattg ggtgcggcag 180
gccccaggtc aaggactgga atggatgggc atcattaacc cttccggggg gtccacctcg 240
tatgcgcaga agttccaggg cagagtgacc atgacccgcg acacctccac ctccactgtg 300
tacatggaac tgtccagcct gaggtctgag gacactgccg tgtactactg tgcgcgcggt 360
agcggatcac tgggcgatgc cttcgacatc tggggccagg gaactatggt caccgtgtcc 420
20 tccgggggag ggggctcggg tggaggaggt tcaggcggag gaggctcca gagcgcatg 480
acacagcccg cttcgggtgc cggctccccg ggacagtcca ttaccatctc gtgcaccgga 540
agctcaagcg atgtcggagg gtacaactac gtgtcgtggt atcagcagca cccgggaaag 600
gcccccaagc tcatgatcta cgaagtgtcc aatcggccgt ccgggggtgc gaaccgggtc 660
agcgggtcca agtcgggcaa cactgccagc ctgaccatca gcgggctgca ggccgaggac 720
25 gaggccgact actactgctc ctcgtacacc tcctcctcaa ccctggtgtt cggcactgga 780
actaagggtca ccgtgcttgg atcgcaccac catcaccatc atcatcac 828
<210> 307
<211> 276
<212> ПРТ
30 <213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
35 <400> 307
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30
40 Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45
Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser
45 65 70 75 80
Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser
85 90 95
Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr

RU 2752918 C2

		100		105		110											
		Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Ser	Gly	Ser	Leu	Gly	Asp	Ala	Phe
		115							120					125			
		Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly
5		130						135					140				
		Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Ala	Leu
		145					150					155				160	
		Thr	Gln	Pro	Ala	Ser	Val	Ser	Gly	Ser	Pro	Gly	Gln	Ser	Ile	Thr	Ile
						165					170				175		
10		Ser	Cys	Thr	Gly	Ser	Ser	Ser	Asp	Val	Gly	Gly	Tyr	Asn	Tyr	Val	Ser
					180				185				190				
		Trp	Tyr	Gln	Gln	His	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Met	Ile	Tyr	Glu
				195				200					205				
		Val	Ser	Asn	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys
15		210					215					220					
		Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp
		225				230					235				240		
		Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Ser	Tyr	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Leu	Val
				245						250				255			
20		Phe	Gly	Thr	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Gly	Ser	His	His	His	His
				260					265					270			
		His	His	His	His												
		275															
		<210>	308														
25		<211>	489														
		<212>	ПРТ														
		<213>	Искусственная последовательность														
		<220>															
		<221>	источник														
30		<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"														
		<400>	308														
		Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu
		1				5					10				15		
35		His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val
				20					25					30			
		Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr
				35				40					45				
		Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln
40		50				55						60					
		Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Ile	Ile	Asn	Pro	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	Ser
		65				70				75					80		
		Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser
				85					90					95			
45		Thr	Ser	Thr	Val	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr
				100				105				110					
		Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Ser	Gly	Ser	Leu	Gly	Asp	Ala	Phe
				115				120					125				

RU 2752918 C2

	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	
	130						135					140					
	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Ala	Leu	
	145					150						155				160	
5	Thr	Gln	Pro	Ala	Ser	Val	Ser	Gly	Ser	Pro	Gly	Gln	Ser	Ile	Thr	Ile	
					165					170					175		
	Ser	Cys	Thr	Gly	Ser	Ser	Ser	Asp	Val	Gly	Gly	Tyr	Asn	Tyr	Val	Ser	
				180					185					190			
	Trp	Tyr	Gln	Gln	His	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Met	Ile	Tyr	Glu	
10				195				200					205				
	Val	Ser	Asn	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	
				210			215					220					
	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	
	225					230					235					240	
15	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Ser	Tyr	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Leu	Val	
				245					250					255			
	Phe	Gly	Thr	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	
				260				265					270				
	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	
20				275				280					285				
	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	
				290			295					300					
	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	
	305					310					315					320	
25	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	
				325						330				335			
	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	
				340				345					350				
	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	
30				355				360					365				
	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	
				370			375					380					
	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	
	385					390					395					400	
35	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	
				405					410					415			
	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	
				420				425					430				
	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	
40				435				440					445				
	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	
				450			455					460					
	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	
	465					470					475					480	
45	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg								
				485													

<210> 309

<211> 1467

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

5 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полинуклеотид"

<400> 309

	atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg	60
	ccccaagtcc	aactcgtcca	aagcggagct	gaagtcaaga	agcctggagc	gtcagtgaaa	120
10	gtgtcctgca	aggcctccgg	ctacacgttt	acttcctact	acatgcattg	ggtgcggcag	180
	gccccaggtc	aaggactgga	atggatgggc	atcattaacc	cttccggggg	gtccacctcg	240
	tatgcgcaga	agttccaggg	cagagtgacc	atgacccgcg	acacctccac	ctccactgtg	300
	tacatggaac	tgtccagcct	gaggtctgag	gacactgccg	tgtactactg	tgcgcgcggt	360
	agcggatcac	tgggscgatgc	cttcgacatc	tggggccagg	gaactatggg	caccgtgtcc	420
15	tccgggggag	ggggctcggg	tggaggagggt	tcaggcggag	gaggctccca	gagcgcattg	480
	acacagcccc	cttcggtgtc	cggctccccg	ggacagtcca	ttaccatctc	gtgcaccgga	540
	agctcaagcg	atgtcggagg	gtacaactac	gtgtcgtggg	atcagcagca	cccgggaaag	600
	gcccccaagc	tcatgatcta	cgaagtgtcc	aatcggccgt	ccgggggtgc	gaaccggttc	660
	agcggttcca	agtcgggcaa	cactgccagc	ctgaccatca	gcgggctgca	ggccgaggac	720
20	gaggccgact	actactgctc	ctcgtacacc	tcctcctcaa	ccctggtggt	cggcactgga	780
	actaagggtca	ccgtgcttac	cactacccca	gcaccgaggc	caccaccccc	ggctcctacc	840
	atcgcctccc	agcctctgtc	cctgcgtccg	gaggcatgta	gaccgcagc	tgggtggggcc	900
	gtgcataccc	ggggctctga	cttcgcctgc	gatatctaca	tttgggcccc	tctggctggt	960
	acttgccggg	tcctgctgct	ttcactcgtg	atcactcttt	actgtaagcg	cggtcggaag	1020
25	aagctgctgt	acatctttta	gcaacccttc	atgaggcctg	tgcaactac	tcaagaggag	1080
	gacggctggt	catgccgggt	cccagaggag	gaggaaggcg	gctgcgaact	gcgcgtgaaa	1140
	ttcagccgca	gcgcagatgc	tccagcctac	aagcaggggc	agaaccagct	ctacaacgaa	1200
	ctcaatcttg	gtcggagaga	ggagtacgac	gtgctggaca	agcggagagg	acgggaccca	1260
	gaaatgggcg	ggaagccgcg	cagaaagaat	ccccaagagg	gcctgtacaa	cgagctccaa	1320
30	aaggataaga	tggcagaagc	ctatagcgag	attgggtatga	aaggggaacg	cagaagaggc	1380
	aaaggccacg	acggactgta	ccagggactc	agcaccgcca	ccaaggacac	ctatgacgct	1440
	cttcacatgc	aggccctgcc	gcctcgg				1467

<210> 310

<211> 246

35 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

40 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"

<400> 310

	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
	1	5 10 15
	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
45	20 25 30	
	Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
	35 40 45	
	Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe	

RU 2752918 C2

	50		55		60	
	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr					
	65		70		75	80
	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys					
5		85		90		95
	Ala Arg Asp Gly Phe Gly Glu Leu Ser Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly					
		100		105		110
	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly					
		115		120		125
10	Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala					
		130		135		140
	Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly					
	145		150		155	160
	Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln					
15		165		170		175
	His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg					
		180		185		190
	Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr					
		195		200		205
20	Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr					
		210		215		220
	Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Ser Ser Ser Thr Leu Val Phe Gly Gly Gly					
	225		230		235	240
	Thr Lys Val Thr Val Leu					
25		245				
	<210> 311					
	<211> 738					
	<212> ДНК					
	<213> Искусственная последовательность					
30	<220>					
	<221> источник					
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"					
	<400> 311					
35	caagtgaac tcgtccagtc cggtgcagaa gtcaagaaac ccggagcctc cgtgaaagtg				60	
	tcctgcaagg cctccggcta cacgttcact tcatactaca tgactgggt ccgccaggcg				120	
	cccgacagg gactggagt gatgggcatc atcaaccctt ccggcggtc gacctctac				180	
	gccccaaagt tccagggaag agtgacaatg accagggata cttcaaccag cactgtctac				240	
	atggaactgt ctagcttgcg gtccgaggac actgccgtgt actattgcgc tcgggacggt				300	
40	ttcggggagc tgtccggggc ctttgacatc tggggccagg ggactatggt gaccgtgtcc				360	
	tcgggcggag gcggcagcgg aggaggaggt tcgggaggcg gaggaagcca gtcagcactg				420	
	accagccag cctcgggtgc cgggagcccg ggccagagca tcactatttc ctgtaccggg				480	
	acctcctccg acgtgggagg gtacaattac gtgtcatggt atcaacagca tccgggaaag				540	
	gcgccgaagc tgatgatcta cgacgtgtcg aaccgcccta gcggagtgtc caaccggttc				600	
45	tccggttcga agtccgggaa caccgcgagc ctgaccatta gcggactcca ggccgaggat				660	
	gaagccgact actactgctc ctctacgct tcatcgctcca cctggtgtt cgggtgtggc				720	
	accaaggtca ccgtgctt				738	
	<210> 312					

<211> 831

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

5 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 312

```

10 atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg      60
    ccccaagtgc aactcgtcca gtccggtgca gaagtcaaga aacccgagc ctccgtgaaa      120
    gtgtcctgca aggcctcccg ctacacgttc acttcatact acatgcactg ggtccgccag      180
    gcgcccggac agggactgga gtggatgggc atcatcaacc cttccggcgg ctcgacctcc      240
    tacgccccaa agttccaggg aagagtgaca atgaccaggg atacttcaac cagcactgtc      300
    tacatggaac tgtctagctt gcggtccgag gacactgccg tgtactattg cgctcgggac      360
15 ggttttcgggg agctgtcccg ggcctttgac atctggggcc aggggactat ggtgaccgtg      420
    tcctcggggc gaggcggcag cggaggagga ggttcgggag gcggaggaag ccagtcagca      480
    ctgaccacag cagcctcggg gtccgggagc ccggggcaga gcatcactat ttctgtacc      540
    gggacctcct ccgacgtggg aggggtacaat tacgtgtcat ggtatcaaca gcatccggga      600
    aaggcgccga agctgatgat ctacgacgtg tcgaaccgcc ctacgaggag gtccaaccgg      660
20 ttctccgggt cgaagtcccg gaacaccgcg agcctgacca ttagcggact ccaggccgag      720
    gatgaagccg actactactg ctccctctac gcttcacgtt ccaccctggg gttcgggtgg      780
    ggcaccaagg tcaccgtgct tggatcgcac caccatcacc atcatcatca c          831

```

<210> 313

<211> 277

25 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

30

<400> 313

```

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

```

RU 2752918 C2

	130		135		140												
	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Ala	
	145					150					155					160	
	Leu	Thr	Gln	Pro	Ala	Ser	Val	Ser	Gly	Ser	Pro	Gly	Gln	Ser	Ile	Thr	
5					165						170					175	
	Ile	Ser	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Asp	Val	Gly	Gly	Tyr	Asn	Tyr	Val	
				180					185					190			
	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	His	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Met	Ile	Tyr	
			195					200					205				
10	Asp	Val	Ser	Asn	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	
	210					215					220						
	Lys	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln	Ala	Glu	
	225				230						235					240	
	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Ser	Tyr	Ala	Ser	Ser	Ser	Thr	Leu	
15				245						250					255		
	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Gly	Ser	His	His	His	
				260					265					270			
	His	His	His	His	His												
			275														
20	<210>	314															
	<211>	490															
	<212>	ПРТ															
	<213>	Искусственная последовательность															
	<220>																
25	<221>	источник															
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"															
	<400>	314															
	Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu	
30	1				5					10					15		
	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	
				20					25					30			
	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	
			35					40					45				
35	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	
	50						55					60					
	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Ile	Ile	Asn	Pro	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	Ser	
	65					70					75					80	
	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	
40					85					90					95		
	Thr	Ser	Thr	Val	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	
				100					105					110			
	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Asp	Gly	Phe	Gly	Glu	Leu	Ser	Gly	Ala	
			115						120					125			
45	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	
	130						135					140					
	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Ala	
	145					150						155				160	

RU 2752918 C2

	Leu	Thr	Gln	Pro	Ala	Ser	Val	Ser	Gly	Ser	Pro	Gly	Gln	Ser	Ile	Thr
					165					170					175	
	Ile	Ser	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Asp	Val	Gly	Gly	Tyr	Asn	Tyr	Val
				180					185					190		
5	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	His	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Met	Ile	Tyr
				195				200					205			
	Asp	Val	Ser	Asn	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
		210					215					220				
	Lys	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln	Ala	Glu
10	225					230					235					240
	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Ser	Tyr	Ala	Ser	Ser	Ser	Thr	Leu
				245						250					255	
	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala
				260					265						270	
15	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser
				275				280					285			
	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr
		290					295					300				
	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala
20	305					310				315						320
	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys
				325						330					335	
	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met
				340					345				350			
25	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe
			355					360					365			
	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg
		370				375						380				
	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn
30	385					390					395					400
	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg
				405						410					415	
	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro
				420					425					430		
35	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala
			435					440					445			
	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His
		450					455					460				
	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp
40	465					470					475					480
	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg						
				485						490						
	<210> 315															
	<211> 1470															
45	<212> ДНК															
	<213> Искусственная последовательность															
	<220>															
	<221> источник															

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 315

```

5  atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg      60
   ccccaagtgc aactcgtcca gtccggtgca gaagtcaaga aaccgaggag ctccgtgaaa      120
   gtgtcctgca aggcctccgg ctacacgttc acttcatact acatgcactg ggtccgccag      180
   gcgcccggac agggactgga gtggatgggc atcatcaacc cttccggcgg ctcgacctcc      240
   tacgccccaa agttccaggg aagagtgaca atgaccaggg atacttcaac cagcactgtc      300
   tacatggaac tgtctagctt gcggtccgag gacactgccg tgtactattg cgctcgggac      360
10  gggttcgggg agctgtccgg ggcctttgac atctggggcc aggggactat ggtgaccgtg      420
   tcctcggggc gaggcggcag cggaggagga ggttcgggag gcggaggaaag ccagtcagca      480
   ctgaccacag cagcctcggg gtccggggag ccggggccaga gcatcactat ttctgtgacc      540
   gggacctcct ccgacgtggg aggggtacaat tacgtgtcat ggtatcaaca gcatccggga      600
   aaggcgccga agctgatgat ctacgacgtg tcgaaccgcc ctagcggagt gtccaaccgg      660
15  ttctccgggt cgaagtccgg gaacaccgcg agcctgacca ttagcggact ccaggccgag      720
   gatgaagccg actactactg ctccctctac gcttcatcgt ccaccctggg gttcgggtgg      780
   ggcaccaagg tcaccgtgct taccactacc ccagcaccga ggccaccac cccggctcct      840
   accatcgctt cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagaccgcg agctgggtgg      900
   gccgtgcata cccgggggtt tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct      960
20  ggtacttgcg gggctcctgct gctttcactc gtgatcactc ttactgttaa gcgcggtcgg      1020
   aagaagctgc tgtacatctt taagcaacc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag      1080
   gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgca actgcgcgtg      1140
   aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac      1200
   gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac      1260
25  ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc      1320
   caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga      1380
   ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctacgaccgc ccaccaagga cacctatgac      1440
   gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg      1470

```

<210> 316

30 <211> 247

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

35 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 316

```

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

```

RU 2752918 C2

					85					90						95	
	Ala	Arg	Gly	Pro	Ile	Gly	Cys	Ser	Gly	Gly	Ser	Cys	Leu	Asp	Tyr	Trp	
				100					105					110			
	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
5			115					120					125				
	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Ala	Leu	Thr	Gln	Pro	
		130					135					140					
	Ala	Tyr	Val	Ser	Gly	Ser	Pro	Gly	Gln	Ser	Ile	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr	
	145					150					155					160	
10	Gly	Thr	Asn	Ser	Asp	Val	Gly	Arg	Tyr	Asn	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	
				165					170						175		
	Gln	His	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Met	Ile	Tyr	Glu	Val	Ser	Tyr	
				180					185					190			
	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Asn	
15		195						200					205				
	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	
		210						215					220				
	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Ser	Tyr	Thr	Thr	Ser	Ser	Thr	Leu	Asp	Phe	Gly	Thr	
	225					230					235					240	
20	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu										
					245												
	<210> 317																
	<211> 741																
	<212> ДНК																
25	<213> Искусственная последовательность																
	<220>																
	<221> источник																
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"																
30	<400> 317																
	gaagtgcaac	tcgtcgaaac	aggagcagaa	gtcaagaaac	caggagcctc	cgtgaaagtc											60
	agctgcaagg	cctcgggcta	cactttcact	tcctactaca	tgcattgggt	gcgccaggcc											120
	ccggggccagg	gactggaatg	gatgggcatc	atcaatccct	cgggagggtc	cactagctac											180
	gcgcagaagt	tccagggaag	agtgaccatg	accagagaca	cctcgacttc	gacggtgtac											240
35	atggagctga	gctccctgag	gagcgaggac	actgccgtgt	actactgcgc	ccggggccccg											300
	atcggatgca	gcgggggggtc	ctgtctcgat	tactggggcc	agggcacact	cgtgaccgtg											360
	tccagcgggg	gcggtggtag	cggaggaggg	ggatcggg	gtggaggatc	gcagtccgcc											420
	ctgacccaac	cggcgtagct	gtctggatca	cccggacagt	ccattaccat	ctcctgcacc											480
	ggaaccaact	cggacgtggg	ccgctacaac	tacgtgtcat	ggtaccagca	gcaccccg											540
40	aaggctccta	agctgatgat	ctacgaggtg	tcctatcggc	ctagcgggtg	cagcaaccgg											600
	ttctccggct	ccaagtccgg	caacactgct	tcccttacca	tttccgggtt	gcaagccgag											660
	gacgaggccg	attactactg	ttcctcctat	accacttcat	ccaccctgga	ctttggaacc											720
	ggcaccaagg	tcaccgtgct	g														741
	<210> 318																
45	<211> 834																
	<212> ДНК																
	<213> Искусственная последовательность																
	<220>																

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 318

```

5  atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg      60
   cccgaagtgc aactcgtcga atcaggagca gaagtcaaga aaccaggagc ctccgtgaaa      120
   gtcagctgca aggcctcggg ctacactttc acttcctact acatgcattg ggtgcgccag      180
   gccccggggc agggactgga atggatgggc atcatcaatc cctcgggagg ttccactagc      240
   tacgcgcaga agttccaggg aagagtgacc atgaccagag acacctcgac ttcgacgggtg      300
10  tacatggagc tgagctccct gaggagcgag gacactgccg tgtactactg cgcccggggc      360
   ccgatcggat gcagcggggg gtcctgtctc gattactggg gccagggcac actcgtgacc      420
   gtgtccagcg ggggcggtgg tagcggagga gggggatcgg gcggtggagg atcgcagtcc      480
   gccctgaccc aaccggcgta cgtgtctgga tcaccggac agtccattac catctcctgc      540
   accggaacca actcggacgt gggccgctac aactacgtgt catggtacca gcagcacccc      600
15  gggaaggctc ctaagctgat gatctacgag gtgtcctatc ggcctagcgg tgtcagcaac      660
   cggttctccg gctccaagtc cggcaacact gcttccctta ccatttccgg gttgcaagcc      720
   gaggacgagg ccgattacta ctgttcctcc tataccactt catccaccct ggactttgga      780
   accggcacca aggtcaccgt gctgggatcg caccaccatc accatcatca tcac          834

```

<210> 319

20 <211> 278

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 319

```

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1           5           10           15
30  His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val
     20           25           30
Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
     35           40           45
Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
35     50           55           60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser
65     70           75           80
Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser
     85           90           95
40  Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
     100          105          110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Pro Ile Gly Cys Ser Gly Gly Ser
     115          120          125
Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
45     130          135          140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser
145          150          155          160
Ala Leu Thr Gln Pro Ala Tyr Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile

```

RU 2752918 C2

				165					170				175			
	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr	Gly	Thr	Asn	Ser	Asp	Val	Gly	Arg	Tyr	Asn	Tyr
				180					185				190			
	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	His	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Met	Ile
5				195				200					205			
	Tyr	Glu	Val	Ser	Tyr	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly
				210				215					220			
	Ser	Lys	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln	Ala
	225						230					235				240
10	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Ser	Tyr	Thr	Thr	Ser	Ser	Thr
					245					250				255		
	Leu	Asp	Phe	Gly	Thr	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Gly	Ser	His	His
				260					265					270		
	His	His	His	His	His	His										
15				275												
	<210>	320														
	<211>	491														
	<212>	ПРТ														
	<213>	Искусственная последовательность														
20	<220>															
	<221>	источник														
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"														
	<400>	320														
25	Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu
	1				5					10				15		
	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Ala	Glu	Val
				20					25					30		
	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr
30			35					40					45			
	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln
		50					55					60				
	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Ile	Ile	Asn	Pro	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	Ser
	65					70				75						80
35	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser
				85						90				95		
	Thr	Ser	Thr	Val	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr
				100					105					110		
	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Pro	Ile	Gly	Cys	Ser	Gly	Gly	Ser
40			115					120					125			
	Cys	Leu	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly
		130					135					140				
	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser
	145					150				155						160
45	Ala	Leu	Thr	Gln	Pro	Ala	Tyr	Val	Ser	Gly	Ser	Pro	Gly	Gln	Ser	Ile
				165						170				175		
	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr	Gly	Thr	Asn	Ser	Asp	Val	Gly	Arg	Tyr	Asn	Tyr
				180						185				190		

RU 2 752 918 C2

Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	His	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Met	Ile
195						200						205			
Tyr	Glu	Val	Ser	Tyr	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly
210						215						220			
Ser	Lys	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln	Ala
225						230						235			
Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Ser	Tyr	Thr	Thr	Ser	Ser	Thr
			245						250			255			
Leu	Asp	Phe	Gly	Thr	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Thr	Thr	Thr	Pro
			260						265			270			
Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu
275						280						285			
Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His
290						295						300			
Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu
305						310						315			
Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr
			325						330			335			
Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe
			340						345			350			
Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg
355						360						365			
Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser
370						375						380			
Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr
385						390						395			
Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys
			405						410			415			
Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn
			420						425			430			
Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu
435						440						445			
Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly
450						455						460			
His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr
465						470						475			
Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg					
			485						490						

<211> 1473

<213> Искусственная последовательность

<221> ИСТОЧНИК

<400> 321

60

cccgaagtgc aactcgtcga atcaggagca gaagtcaaga aaccaggagc ctccgtgaaa 120
 gtcagctgca aggcctcggg ctacactttc acttcctact acatgcattg ggtgcgccag 180
 gccccgggcc agggactgga atggatgggc atcatcaatc cctcgggagg ttccactagc 240
 tacgcgcaga agttccaggg aagagtgacc atgaccagag acacctcgac ttcgacgggtg 300
 5 tacatggagc tgagctccct gaggagcgag gacactgccg tgtactactg cgccccgggc 360
 ccgatcggat gcagcggggg gtcctgtctc gattactggg gccagggcac actcgtgacc 420
 gtgtccagcg ggggcgggtg tagcggagga gggggatcgg gcggtggagg atcgcagtcc 480
 gccctgaccc aaccggcgta cgtgtctgga tcacccgac agtccattac catctcctgc 540
 accggaacca actcggacgt gggccgctac aactacgtgt catggtacca gcagcacccc 600
 10 gggaaggctc ctaagctgat gatctacgag gtgtcctatc ggcttagcgg tgtcagcaac 660
 cggttctccg gctccaagtc cggcaacact gcttcctta ccatttcggg gttgcaagcc 720
 gaggacgagg ccgattacta ctgttcctcc tataccactt catccaccct ggactttgga 780
 accggcacca aggtcacctg gctgaccact accccagcac cgaggccacc cccccggct 840
 cctaccatcg cctcccagcc tctgtccctg cgtccggagg catgtagacc cgcagctggt 900
 15 ggggccgtgc ataccggggg tcttgacttc gcctgcgata tctacatttg ggcccctctg 960
 gctggtactt gcgggggtcct gctgctttca ctcgtgatca ctctttactg taagcgcggt 1020
 cggaagaagc tgctgtacat ctttaagcaa cccttcatga ggctgtgca gactactcaa 1080
 gaggaggacg gctgttcatg ccggttccca gaggaggagg aaggcggctg cgaactgcgc 1140
 gtgaaattca gccgcagcgc agatgctcca gcctacaagc aggggcagaa ccagctctac 1200
 20 aacgaactca atcttggtcg gagagaggag tacgacgtgc tggacaagcg gagaggacgg 1260
 gaccagaaa tgggcgggaa gccgcgcaga aagaatcccc aagagggcct gtacaacgag 1320
 ctccaaaagg ataagatggc agaagcctat agcgagattg gtatgaaagg ggaacgcaga 1380
 agaggcaaa gccacgacgg actgtaccag ggactcagca ccgccacca ggacacctat 1440
 gacgtcttcc acatgcaggc cctgccgcct cgg 1473
 25 <210> 322
 <211> 246
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 30 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 322
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 35 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 40 Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 45 85 90 95
 Ala Arg Gly Ser Tyr Gly Asp Tyr Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

	115		120		125	
	Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala					
	130		135		140	
	Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly					
5	145		150		155	160
	Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Lys Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln					
		165		170		175
	His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg					
		180		185		190
10	Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr					
		195		200		205
	Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr					
		210		215		220
	Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Val Phe Gly Gly Gly					
15	225		230		235	240
	Thr Lys Leu Thr Val Leu					
		245				
	<210> 323					
	<211> 738					
20	<212> ДНК					
	<213> Искусственная последовательность					
	<220>					
	<221> источник					
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический					
25	полинуклеотид"					
	<400> 323					
	caagtgcaac tcgtccagtc cgggtgcagaa gtcaagaaac ccggagcctc cgtgaaagtg					60
	tcctgcaagg cctcgggcta caccttcacc tcctactaca tgactgggt gcgccaggcg					120
	ccgggccagg gacttgagtg gatgggtatc atcaaccctg ccggcggaag cacctcgtac					180
30	gccccaaagt ttcaggggag agtgaccatg accaggggaca cttcaaccag caccgtgtac					240
	atggaactgt caagcttgcg ctccgaggat actgccgtct actactgcg ccggggatcg					300
	tacggagact acggcgacgc tttcgatatc tggggacagg gcacaaccgt gaccgtgtcc					360
	tccggcgagg ggggctcggg cggaggaggc tcaggttccg gcgggagcca gtccgactg					420
	actcagccag cgtccgtgag cggtagccct gggcagtcta tcacgatttc gtgactggc					480
35	acctcctccg acgtgggagg ctataagtac gtcagctggt accaacagca tccgggaaag					540
	gcgcctaagc tgatgatcta tgacgtcagc aaccggccct ccgggggtgtc aaaccggttc					600
	agcggttcca agtcgggaaa taccgcctcc ctgaccatta gcgggctgca ggccgaagat					660
	gaggctgact actactgttc ctctacact tcatcgtcca ctctcgtgtt cgggggagga					720
	actaagctca ccgtgctg					738
40	<210> 324					
	<211> 831					
	<212> ДНК					
	<213> Искусственная последовательность					
	<220>					
45	<221> источник					
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический					
	полинуклеотид"					
	<400> 324					

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
 cccaagtgc aactcgtcca gtccggtgca gaagtcaaga aaccgaggc ctccgtgaaa 120
 gtgtcctgca aggcctcggg ctacaccttc acctcctact acatgcactg ggtgcgccag 180
 gcgcccggcc agggacttga gtggatgggt atcatcaacc cgtccggcgg aagcacctcg 240
 5 tacgccccaa agtttcaggg gagagtgacc atgaccaggg acacttcaac cagcaccgtg 300
 tacatggaac tgtcaagctt gcgctccgag gatactgccg tctactactg cgcccgggga 360
 tcgtacggag actacggcga cgctttcgat atctggggac agggcacaac cgtgaccgtg 420
 tcctccggcg gagggggctc gggcgaggga ggctcagggt ccggcgggag ccagtccgca 480
 ctgactcagc cagcgtccgt gagcggtagc cctgggcagt ctatcacgat ttcgtgact 540
 10 ggcacctcct ccgacgtggg aggcataaag tacgtcagct ggtaccaaca gcatccggga 600
 aaggcgccta agctgatgat ctatgacgtc agcaaccggc cctccggggg gtcaaaccgg 660
 ttcagcgggt ccaagtcggg aaataccgcc tccctgacca ttagcgggct gcaggccgaa 720
 gatgaggctg actactactg ttcctcctac acttcatcgt ccactctcgt gttcggggga 780
 ggaactaagc tcaccgtgct gggatcgcac caccatcacc atcatcatca c 831
 15 <210> 325
 <211> 277
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 20 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 325
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 25 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
 20 25 30
 Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
 35 40 45
 30 Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
 50 55 60
 Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser
 65 70 75 80
 Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser
 35 85 90 95
 Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
 100 105 110
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Ser Tyr Gly Asp Tyr Gly Asp Ala
 115 120 125
 40 Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
 130 135 140
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gln Ser Ala
 145 150 155 160
 Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr
 45 165 170 175
 Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Lys Tyr Val
 180 185 190
 Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

RU 2752918 C2

	195		200		205
	Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser				
	210		215		220
	Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu				
5	225		230		235
	Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu				
		245		250	255
	Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser His His His				
		260		265	270
10	His His His His His				
	275				
	<210> 326				
	<211> 490				
	<212> ПРТ				
15	<213> Искусственная последовательность				
	<220>				
	<221> источник				
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"				
20	<400> 326				
	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu				
	1		5		10
	His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val				
		20		25	30
25	Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr				
		35		40	45
	Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln				
		50		55	60
	Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser				
30	65		70		75
	Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser				
		85		90	95
	Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr				
		100		105	110
35	Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Ser Tyr Gly Asp Tyr Gly Asp Ala				
		115		120	125
	Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly				
		130		135	140
	Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gln Ser Ala				
40	145		150		155
	Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr				
		165		170	175
	Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Lys Tyr Val				
		180		185	190
45	Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr				
		195		200	205
	Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser				
	210		215		220

RU 2752918 C2

	Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu	
	225 230 235 240	
	Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu	
	245 250 255	
5	Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Thr Thr Pro Ala	
	260 265 270	
	Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser	
	275 280 285	
	Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr	
10	290 295 300	
	Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala	
	305 310 315 320	
	Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys	
	325 330 335	
15	Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met	
	340 345 350	
	Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe	
	355 360 365	
	Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg	
20	370 375 380	
	Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn	
	385 390 395 400	
	Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg	
	405 410 415	
25	Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro	
	420 425 430	
	Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala	
	435 440 445	
	Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His	
30	450 455 460	
	Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp	
	465 470 475 480	
	Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg	
	485 490	
35	<210> 327	
	<211> 1470	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
40	<221> источник	
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"	
	<400> 327	
	atggccctcc ctgtcaccgc cctgtgtgctt ccgttggtctc ttctgctcca cgccgctcgg	60
45	ccccaaagtgc aactcgtcca gtccggtgca gaagtcaaga aaccgaggagc ctccgtgaaa	120
	gtgtcctgca aggcctcggg ctacaccttc acctctact acatgcactg ggtgcgccag	180
	gcgccggggc agggacttga gtggatgggt atcatcaacc cgtccggcgg aagcacctcg	240
	tacgccccaaa agtttcaggg gagagtgacc atgaccaggg acacttcaac cagcacctgtg	300

tacatggaac tgtcaagctt gcgctccgag gatactgccg tctactactg cgccccggga 360
tcgtacggag actacggcga cgcttttcgat atctggggac agggcacaac cgtgaccgtg 420
tcctccggcg gagggggctc gggcgaggga ggctcagggt ccggcgggag ccagtcgcga 480
ctgactcagc cagcgtccgt gagcggtagc cctgggcagt ctatcacgat ttcgtgact 540
5 ggcacctcct ccgacgtggg aggctataag tacgtcagct ggtaccaaca gcatccggga 600
aaggcgccta agctgatgat ctatgacgtc agcaaccggc cctccggggg gtcaaaccgg 660
ttcagcgggt ccaagtcggg aaataccgcc tccctgacca ttagcggggt gcaggccgaa 720
gatgaggctg actactactg ttcctcctac acttcatcgt ccactctcgt gttcggggga 780
ggaactaagc tcaccgtgct gaccactacc ccagcaccga ggccaccac cccggctcct 840
10 accatcgctt cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagaccgc agctgggtgg 900
gccgtgcata cccgggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960
ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020
aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080
gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140
15 aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcaaacca gctctacaac 1200
gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260
ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320
caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggtg tgaaagggga acgcagaaga 1380
ggcaaaggcc acgacggact gtaccagggg ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440
20 gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470
<210> 328
<211> 244
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
25 <220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 328
30 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
40 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp His Lys Val Val Arg Phe Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
45 115 120 125
Gly Gly Gly Gly Ser His Val Ile Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser
130 135 140
Ala Ser Leu Gly Ala Ser Val Lys Leu Thr Cys Thr Leu Ser Ser Gly

	145		150		155		160									
	His	Ser	Ser	Tyr	Ala	Ile	Ala	Trp	His	Gln	Gln	Gln	Pro	Glu	Lys	Gly
					165				170					175		
	Pro	Arg	Tyr	Leu	Met	Lys	Val	Asn	Ser	Asp	Gly	Ser	Leu	Ser	Lys	Gly
5				180				185					190			
	Asp	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Thr	Ser	Gly	Ala	Glu	Arg
			195				200				205					
	Tyr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr
		210				215				220						
10	Cys	Gln	Thr	Trp	Gly	Ser	Gly	Met	Ala	Ile	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys
	225				230			235				240				
	Leu	Thr	Val	Leu												
	<210>	329														
	<211>	732														
15	<212>	ДНК														
	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
	<221>	источник														
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический														
20		полинуклеотид"														
	<400>	329														
	gaagtgcaat	tggtggaatc	aggcgcagaa	gtcaagaaac	ccggaagcag	cgtagaagtg										60
	tcctgcaagg	cctcaggagg	caccttctcg	tcctatgcca	tttcctgggt	ccgccaggcc										120
	ccgggacagg	gcctggaatg	gatgggcgga	attatcccta	tcttcggaac	cgcgaaactac										180
25	gcccagaagt	ttcagggacg	cgtagaccatc	actgccgatg	aatcaacctc	cactgcgtac										240
	atggaactgt	cctccctgcg	gagcgaggac	accgccgtgt	actactgcgc	aagggatcat										300
	aaggtcgtgc	ggttcggata	ctggggacag	ggaacccttg	tgaccgtgtc	ctccggcggc										360
	gggggggtccg	gcggaggggg	ttccggggga	ggcggatcgc	acgtgatcct	gactcaacca										420
	ccctcagcct	ccgcctctct	gggagccagc	gtgaagctca	cctgtactct	gagctcggga										480
30	cactcgtcgt	acgccatcgc	ttggcaccag	cagcagccgg	agaagggggc	tagatacctg										540
	atgaagggtca	actccgacgg	ttcgctgagc	aagggcgacg	gcatcccgga	tcggttcagc										600
	ggttccacgt	ccggcgcgga	gagatacctc	acaatctcct	cgctccaatc	cgaggacgag										660
	gctgactact	actgccagac	ctgggggtagc	ggcatggcga	tttctggggg	tggaactaag										720
	ctgaccgtgc	tg														732
35	<210>	330														
	<211>	825														
	<212>	ДНК														
	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
40	<221>	источник														
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический														
		полинуклеотид"														
	<400>	330														
	atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg										60
45	cccgaagtgc	aattggtgga	atcaggcgca	gaagtcaaga	aaccgggaag	cagcgtgaaa										120
	gtgtcctgca	aggcctcagg	aggcaccttc	tcgtcctatg	ccatttcctg	ggtccgccag										180
	gccccgggac	agggcctgga	atggatgggc	ggaattatcc	ctatcttcgg	aaccgcgaac										240
	tacgcccaga	agtttcaggg	acgcgtgacc	atcactgccg	atgaatcaac	ctccactgcg										300

tacatggaac tgtcctccct gcgagcgag gacaccgccg tgtactactg cgcaagggat 360
cataaggtcg tgcggttcgg atactgggga cagggaaccc ttgtgaccgt gtccctccgc 420
ggcggggggt ccggcgagg gggttccggg ggaggcgat cgcacgtgat cctgactcaa 480
ccaccctcag cctccgcctc tctgggagcc agcgtgaagc tcacctgtac tctgagctcg 540
5 ggacactcgt cgtacgccat cgcttggcac cagcagcagc cggagaaggg gcctagatac 600
ctgatgaagg tcaactccga cggttcgctg agcaagggcg acggcatccc ggatcggttc 660
agcggttcca cgtccggcgc ggagagatac ctcaaatct cctcgctcca atccgaggac 720
gaggtgact actactgcc aacctggggg agcggcatgg cgattttcgg gggtggaact 780
aagctgaccg tgctgggatc gcaccaccat caccatcatc atcac 825

10 <210> 331
<211> 275
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>

15 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 331

20 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30
Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly
35 40 45

25 Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn
65 70 75 80
Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser
30 85 90 95
Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp His Lys Val Val Arg Phe Gly Tyr
115 120 125

35 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Val Ile Leu Thr Gln
145 150 155 160
Pro Pro Ser Ala Ser Ala Ser Leu Gly Ala Ser Val Lys Leu Thr Cys
40 165 170 175
Thr Leu Ser Ser Gly His Ser Ser Tyr Ala Ile Ala Trp His Gln Gln
180 185 190
Gln Pro Glu Lys Gly Pro Arg Tyr Leu Met Lys Val Asn Ser Asp Gly
195 200 205

45 Ser Leu Ser Lys Gly Asp Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr
210 215 220
Ser Gly Ala Glu Arg Tyr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp
225 230 235 240

Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Gly Ser Gly Met Ala Ile Phe
245 250 255
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser His His His His His
260 265 270
5 His His His
275
<210> 332
<211> 488
<212> ПРТ
10 <213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
15 <400> 332
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val
20 20 25 30
Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly
35 40 45
Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn
25 65 70 75 80
Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser
85 90 95
Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110
30 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp His Lys Val Val Arg Phe Gly Tyr
115 120 125
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Val Ile Leu Thr Gln
35 145 150 155 160
Pro Pro Ser Ala Ser Ala Ser Leu Gly Ala Ser Val Lys Leu Thr Cys
165 170 175
Thr Leu Ser Ser Gly His Ser Ser Tyr Ala Ile Ala Trp His Gln Gln
180 185 190
40 Gln Pro Glu Lys Gly Pro Arg Tyr Leu Met Lys Val Asn Ser Asp Gly
195 200 205
Ser Leu Ser Lys Gly Asp Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr
210 215 220
Ser Gly Ala Glu Arg Tyr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp
45 225 230 235 240
Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Gly Ser Gly Met Ala Ile Phe
245 250 255
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg

RU 2752918 C2

	260	265	270	
	Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg			
	275	280	285	
5	Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly			
	290	295	300	
	Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr			
	305	310	315	320
	Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg			
	325	330	335	
10	Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro			
	340	345	350	
	Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu			
	355	360	365	
	Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala			
15	370	375	380	
	Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu			
	385	390	395	400
	Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly			
	405	410	415	
20	Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu			
	420	425	430	
	Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser			
	435	440	445	
	Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly			
25	450	455	460	
	Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu			
	465	470	475	480
	His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg			
	485			
30	<210> 333			
	<211> 1464			
	<212> ДНК			
	<213> Искусственная последовательность			
	<220>			
35	<221> источник			
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"			
	<400> 333			
	atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg	60		
40	cccgaagtgc aattggtgga atcaggcgca gaagtcaaga aaccggaag cagcgtgaaa	120		
	gtgtcctgca aggcctcagg aggcaccttc tcgtcctatg ccatttcctg ggtcgcgccag	180		
	gccccgggac agggcctgga atggatgggc ggaattatcc ctatcttcgg aaccgcgaac	240		
	tacgcccaga agtttcaggg acgcgtgacc atcactgccg atgaatcaac ctccactgcg	300		
	tacatggaac tgtcctccct gcggagcgag gacaccgccg tgtactactg cgcaagggat	360		
45	cataaggtcg tgcggttcgg atactgggga cagggaaccc ttgtgaccgt gtctccggc	420		
	ggcgggggggt ccggcgagg gggttccggg ggaggcggat cgcacgtgat cctgactcaa	480		
	ccaccctcag cctccgcctc tctgggagcc agcgtgaagc tcacctgtac tctgagctcg	540		
	ggacactcgt cgtacgccat cgcttggcac cagcagcagc cggagaaggg gcctagatac	600		

ctgatgaagg tcaactccga cggttcgctg agcaagggcg acggcatccc ggatcggttc 660
agcgggttcca cgtccggcgc ggagagatac ctcacaatct cctcgctcca atccgaggac 720
gaggctgact actactgccg gacctggggt agcggcatgg cgatttttcgg ggggtggaact 780
aagctgaccg tgctgaccac taccacagca ccgaggccac ccaccccggc tcctaccatc 840
5 gcctcccagc ctctgtccct gcgtccggag gcatgtagac ccgagctgg tggggccgtg 900
catacccggg gtcttgactt cgcctgcgat atctacattt gggcccctct ggctgggtact 960
tgccggggtcc tgctgctttc actcgtgatc actctttact gtaagcgcgg tcggaagaag 1020
ctgctgtaca tctttaagca acccttcatg aggcctgtgc agactactca agaggaggac 1080
ggctgttcat gccgggttccc agaggaggag gaaggcggct gcgaactgcg cgtgaaattc 1140
10 agccgcagcg cagatgctcc agcctacaag caggggcaga accagctcta caacgaactc 1200
aatcttggtc ggagagagga gtacgacgtg ctggacaagc ggagaggacg ggaccagaa 1260
atgggcggga agccgcgcag aaagaatccc caagagggcc tgtacaacga gctccaaaag 1320
gataagatgg cagaagccta tagcgagatt ggtatgaaag gggaacgcag aagaggcaaa 1380
ggccacgacg gactgtacca gggactcagc accgccacca aggacaccta tgacgtctct 1440
15 cacatgcagg ccctgccgcc tcgg 1464
<210> 334
<211> 241
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
20 <220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 334
25 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
30 35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
35 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
40 115 120 125
Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser
130 135 140
Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val
145 150 155 160
45 Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala
165 170 175
Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro
180 185 190

	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile	
	195	200 205
	Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr	
	210	215 220
5	Thr Ser Ser Gly Thr Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val	
	225	230 235 240
	Leu	
	<210> 335	
	<211> 723	
10	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<221> источник	
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический	
15	полинуклеотид"	
	<400> 335	
	caagtgcaac tcgtccagtc cgggtgcagaa gtcaagaaac ccggtgcttc cgtgaaagtg	60
	tcctgcaagg cctcagggtta caccttcacc tcctactaca tgcattgggt ccgccaagcc	120
	cccgagacaag gcctggagtg gatgggaatt atcaaccctg ccggcggcag cacaagctac	180
20	gcccagaagt tccagggacg cgtgactatg accagagata cctccacctc caccgtgtac	240
	atggaactgt cctcactccg gtcggaagat accgccgtgt actactgtgc ccggggagac	300
	tactatatgg acgtctgggg aaagggcacc accgtgactg tgtcgtcggg cggcgggggt	360
	tcgggaggag gaggaagcgg tggcggggga agccagtccg cactgactca gccgcgctcg	420
	gccagcggga gccctggcca gagcgtgacc atttcgtgca ccggaacttc ctctgacgtc	480
25	ggcggataca actacgtgtc ctggtaccag cagcaccctg gaaaggcccc gaagctgatg	540
	atctacgagg tgtccaagag gccatccggc gtgccggacc ggttttcggg atcaaagtcc	600
	gggaacacgg ccagcctgac catcagcggg cttcaggctg aggacgaagc ggattactac	660
	tgctcctcct atacttcac cggcaccttg gtgttcggcg gagggactaa gctgactgtg	720
	ctc	723
30	<210> 336	
	<211> 816	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
35	<221> источник	
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический	
	полинуклеотид"	
	<400> 336	
	atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg	60
40	ccccaaagtgc aactcgtcca gtccggtgca gaagtcaaga aaccggtgctc ttccgtgaaa	120
	gtgtcctgca aggcctcagg ttacaccttc acctcctact acatgcattg ggtccgcca	180
	gcccccgac aaggcctgga gtggatggga attatcaacc cgtccggcgg cagcacaagc	240
	tacgcccaga agttccaggg acgcgtgact atgaccagag atacctccac ctccaccgtg	300
	tacatggaac tgtcctcact ccggctcgga gataccgccg tgtactactg tgcccgggga	360
45	gactactata tggacgtctg gggaaagggc accaccgtga ctgtgtcgtc gggcggcggg	420
	ggttcgggag gaggaggaag cggtggcggg ggaagccagt ccgactgac tcagcccgcg	480
	tcggccagcg ggagccctgg ccagagcgtg accatttcgt gcaccggaac ttctctgac	540
	gtcggcggat acaactacgt gtcctggtac cagcagcacc ctggaaaggc cccgaagctg	600

atgatctacg aggtgtccaa gaggccatcc ggcgtgccgg accgggttttc gggatcaaag 660
 tccgggaaca cggccagcct gaccatcagc gggcttcagg ctgaggacga agcggattac 720
 tactgtctcct cctatacttc atccggcacc ttggtgttcg gcggagggac taagctgact 780
 gtgctcggat cgcaccacca tcaccatcat catcac 816

5 <210> 337

<211> 272

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

10 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 337

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

15 1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val

20 20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

35 40 45

20 Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser

65 70 75 80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser

25 85 90 95

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

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly

115 120 125

30 Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala

145 150 155 160

Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly

35 165 170 175

Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln

180 185 190

His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Val Ser Lys Arg

195 200 205

40 Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr

210 215 220

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr

225 230 235 240

Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Gly Thr Leu Val Phe Gly Gly Gly

45 245 250 255

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser His His His His His His His His

260 265 270

<210> 338

<211> 485

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

5 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 338

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

RU 2752918 C2

	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	
					325					330					335		
	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	
				340					345					350			
5	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	
			355				360					365					
	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	
		370				375					380						
	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	
10	385				390				395						400		
	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	
				405					410				415				
	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	
			420				425					430					
15	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	
		435				440						445					
	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	
		450				455					460						
	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	
20	465				470				475						480		
	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg												
				485													
	<210> 339																
	<211> 1455																
25	<212> ДНК																
	<213> Искусственная последовательность																
	<220>																
	<221> источник																
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический																
30	полинуклеотид"																
	<400> 339																
	atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg											60
	ccccaaagtgc	aactcgtcca	gtccgggtgca	gaagtcaaga	aaccggtgc	ttccgtgaaa											120
	gtgtcctgca	aggcctcagg	ttacaccttc	acctcctact	acatgcattg	ggctccgcaa											180
35	gcccccgga	aaggcctgga	gtggatggga	attatcaacc	cgtccggcgg	cagcacaagc											240
	tacgcccaga	agttccaggg	acgcgtgact	atgaccagag	atacctccac	ctccaccgtg											300
	tacatggaac	tgtcctcact	ccggtcggaa	gataccgccg	tgtactactg	tgcccgggga											360
	gactactata	tggacgtctg	gggaaagggc	accaccgtga	ctgtgtcgtc	ggcgggcg											420
	ggttcgggag	gaggaggaag	cggtggcg	ggaagccagt	ccgcactgac	tcagcccgcg											480
40	tcggccagcg	ggagccctgg	ccagagcgtg	accatttcgt	gcaccggaac	ttcctctgac											540
	gtcggcggat	acaactacgt	gtcctggtac	cagcagcacc	ctggaaaggc	cccgaagctg											600
	atgatctacg	aggtgtccaa	gaggccatcc	ggcgtgccgg	accggttttc	gggatcaaa											660
	tccgggaaca	cggccagcct	gaccatcagc	gggcttcagg	ctgaggacga	agcggattac											720
	tactgtctct	cctatacttc	atccggcacc	ttggtgttcg	gcggaggga	taagctgact											780
45	gtgtcacca	ctaccccagc	accgaggcca	cccaccccg	ctcctaccat	cgctcccag											840
	cctctgtccc	tgcgtccgga	ggcatgtaga	cccgcagctg	gtggggccgt	gcatacccg											900
	ggctctgact	tcgcctgcga	tatctacatt	tgggccctc	tggctggtac	ttgcggggtc											960
	ctgctgcttt	cactcgtgat	cactctttac	tgtaagcgcg	gtcgggaaga	gctgctgtac											1020

atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg cagactactc aagaggagga cggctgttca 1080
 tgccggttcc cagaggagga ggaaggcggc tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc 1140
 gcagatgctc cagcctacaa gcaggggcag aaccagctct acaacgaact caatcttggt 1200
 cggagagagg agtacgacgt gctggacaag cggagaggac gggaccaga aatgggcggg 1260
 5 aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc ctgtacaacg agtccaaaaa ggataagatg 1320
 gcagaagcct atagcgagat tggatatgaaa ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac 1380
 ggactgtacc agggactcag caccgccacc aaggacacct atgacgctct tcacatgcag 1440
 gccctgccgc ctcgg 1455
 <210> 340
 10 <211> 247
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 15 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 340
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 20 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 25 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 30 Ala Arg Asp Gly Pro Ile Arg Tyr Phe Asp His Ser Lys Ala Phe Asp
 100 105 110
 Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Ser Glu Leu Thr
 35 130 135 140
 Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr
 145 150 155 160
 Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln
 165 170 175
 40 Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Lys Asn Asn Arg
 180 185 190
 Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr
 195 200 205
 Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
 45 210 215 220
 Tyr Arg Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn Pro Tyr Val Phe Gly Thr
 225 230 235 240
 Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

245

<210> 341
 <211> 741
 <212> ДНК
 5 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"
 10 <400> 341
 gaagtgcaat tgggtggaatc aggaggagga cttgtgcaac ctggaggatc tctgagactg 60
 tcatgcgccg cgtcgggatt cacttttctcc tcctacgcaa tgtcgtgggt cagacaggcc 120
 cccggaaggg gcctggaatg ggtgtcatatc atcagctcct cctcctccac gatctactac 180
 gccgactctg tgaagggggc gttcaccatt agccgggaca acgcaaagaa ctccctgtat 240
 15 ctgcaaatga acagcctcag ggcggaagat accgccgtgt actactgtgc gcgcgatggg 300
 ccgattcgct atttcgacca ctccaaggcc ttcgatatct ggggccaggg aaccatgggc 360
 accgtgtcgt ccggtggagg cggcagcggg gggggcggaa gcggcggcgg gggttcatcc 420
 tcggagctga ctcaggaccc cgcctgtgtc gtggctctgg gacagaccgt gcgcatacaca 480
 tgccaggggag attccctgcg gtcgtactac gcctcctggg accagcagaa accgggccag 540
 20 gcccccgctc tcgtgatcta cggaaagaac aacaggcctt cgggtatccc agaccgggtc 600
 agcggcagct ccagcggaaa caccgcaagc ctactatta ccggggccca ggctgaggac 660
 gaggccgact actaccgga ctcccgcgac tcctcgggca atccgtacgt ctttgggtact 720
 gggaccaagg tcaccgtgct g 741
 <210> 342
 25 <211> 834
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 30 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"
 <400> 342
 atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
 cccgaagtgc aattgggtgga atcaggagga ggacttgtgc aacctggagg atctctgaga 120
 35 ctgtcatgcg ccgcgtcggg attcactttc tcctcctacg caatgtcgtg ggtcagacag 180
 gcccccgga agggcctgga atgggtgtca tacatcagct cctcctcctc cacgatctac 240
 tacgccgact ctgtgaaggg gcggttcacc attagccggg acaacgcaaa gaactccctg 300
 tatctgcaaa tgaacagcct cagggcggaa gataccgccg tgtactactg tgcgcgcgat 360
 ggtccgattc gctatttcga ccaactcaag gccttcgata tctggggcca gggaaccatg 420
 40 gtcaccgtgt cgtccgggtg aggcggcagc gggggggggc gaagcggcgg cgggggttca 480
 tcctcggagc tgactcagga ccccgccgtg tccgtggctc tgggacagac cgtgcgcac 540
 acatgccagg gagattccct gcggtcgtac tacgcctcct ggtaccagca gaaaccgggc 600
 caggcccccg tcctcgtgat ctacggaaa agacaacaggc cttcgggtat ccagaccgg 660
 ttcagcggca gctccagcgg aaacaccgca agcctcacta ttaccggggc ccaggctgag 720
 45 gacgaggccg actactaccg gaactccgc gactcctcgg gcaatccgta cgtctttggg 780
 actgggacca aggtcaccgt gctgggatcg caccaccatc accatcatca tcac 834
 <210> 343
 <211> 278

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

5 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 343

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

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

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

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

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

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

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

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gly Pro Ile Arg Tyr Phe Asp His
115 120 125

25 Ser Lys Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
145 150 155 160

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

30 Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
180 185 190

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

35 Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
225 230 235 240

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Arg Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn Pro
245 250 255

40 Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser His His
260 265 270

His His His His His His
275

<210> 344

45 <211> 491

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 344

```

5 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
  1          5          10          15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
  20          25          30
Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
10  35          40          45
Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
  50          55          60
Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr
65          70          75          80
15 Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
  85          90          95
Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
  100          105          110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gly Pro Ile Arg Tyr Phe Asp His
20  115          120          125
Ser Lys Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
  130          135          140
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
145          150          155          160
25 Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
  165          170          175
Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
  180          185          190
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
30  195          200          205
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
  210          215          220
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
225          230          235          240
35 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Arg Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn Pro
  245          250          255
Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Thr Thr Thr Pro
  260          265          270
Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
40  275          280          285
Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
  290          295          300
Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
305          310          315          320
45 Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
  325          330          335
Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
  340          345          350

```

RU 2 752 918 C2

	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	
				355						360				365			
	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	
			370					375					380				
5	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	
	385					390					395					400	
	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	
					405					410					415		
	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	
10				420					425					430			
	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	
			435						440				445				
	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	
		450					455					460					
15	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	
	465					470					475					480	
	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg						
				485						490							
	<210>	345															
20	<211>	1473															
	<212>	ДНК															
	<213>	Искусственная последовательность															
	<220>																
	<221>	источник															
25	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"															
	<400>	345															
	atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg											60
	cccgaagtgc	aattggtgga	atcaggagga	ggacttgtgc	aacctggagg	atctctgaga											120
30	ctgtcatgcg	ccgcgtcggg	attcactttc	tcttcctacg	caatgtcgtg	ggtcagacag											180
	gcccccgga	agggcctgga	atgggtgtca	tacatcagct	cctcctcctc	cacgatctac											240
	tacgccgact	ctgtgaaggg	gcggttcacc	attagccggg	acaacgcaa	gaactccctg											300
	tatctgcaa	tgaacagcct	cagggcgga	gataccgccg	tgtactactg	tgcgcgcgat											360
	ggtccgattc	gctatttcga	ccactccaag	gccttcgata	tctggggcca	gggaaccatg											420
35	gtcaccgtgt	cgtccggtgg	aggcggcagc	ggggggggcg	gaagcggcgg	cgggggttca											480
	tctcgggagc	tgactcagga	ccccgccgtg	tccgtggctc	tgggacagac	cgtgcgcatc											540
	acatgccagg	gagattccct	gcggtcgtac	tacgcctcct	ggtaccagca	gaaaccgggc											600
	caggcccccg	tctcgtgat	ctacggaaag	aacaacaggc	cttcgggtat	cccagaccgg											660
	ttcagcggca	gctccagcgg	aaacaccgca	agcctcacta	ttaccggggc	ccaggctgag											720
40	gacgaggccg	actactaccg	gaactcccgc	gactcctcgg	gcaatccgta	cgtctttggt											780
	actgggacca	aggtcaccgt	gctgaccact	accccagcac	cgaggccacc	cacccgggct	</										

gacccagaaa tgggcgggaa gccgcgcaga aagaatcccc aagagggcct gtacaacgag 1320
 ctccaaaagg ataagatggc agaagcctat agcgagattg gtatgaaagg ggaacgcaga 1380
 agaggcaaag gccacgacgg actgtaccag ggactcagca ccgccacca ggacacctat 1440
 gacgctcttc acatgcaggc cctgccgcct cgg 1473

5 <210> 346
 <211> 244
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 10 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 346
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 15 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 20 Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 25 85 90 95
 Ala Arg Glu Met Asp Asp Ser Ser Gly Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125
 30 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val
 130 135 140
 Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser
 145 150 155 160
 Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro
 35 165 170 175
 Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser
 180 185 190
 Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser
 195 200 205
 40 Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
 210 215 220
 Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys
 225 230 235 240
 Leu Thr Val Leu
 45 <210> 347
 <211> 732
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

5 <400> 347

caagtgcagc	tcgtccagtc	cggtgcagaa	gtcaagaaac	ccggtgcttc	cgtgaaagtg	60
tcctgcaagg	catccggcta	cacgttcacc	tcctactaca	tgcattgggt	ccgccaagcc	120
cccggccaag	gcctggagtg	gatggggatc	attaacccaa	gcggaggaag	cactagctac	180
gcgcagaagt	ttcagggccg	cgtgaccatg	accagggata	cttccatctc	caccgcttac	240
10 atggaactgt	cgcggctgag	aagcgacgac	acagccgtgt	actactgtgc	ccgggaaatg	300
gacgactcct	ccgggcctga	ttactgggga	caggggactc	tggtcaccgt	gtcgtccggt	360
ggaggcggat	cgggggcg	aggttccggc	ggagggggct	cacagtccgc	gctgaccag	420
ccggccagcg	tgtcaggatc	accgggccag	agcatcacca	tttctgcac	cggaacctca	480
tcggacgtcg	gcggatataa	ctacgtgtcg	tggtaccagc	agcaccctgg	aaaggccccg	540
15 aagctcatga	tctacgaggt	gtccaataga	cccagcggag	tgtcgaaccg	gttcagcggg	600
tccaagtcgg	gaaacaccgc	cagcttgacc	atctctggac	tgcaagccga	ggacgaagcc	660
gattactact	gctcctcgta	tacttctctc	tcaacccttg	tggtcggaac	tggcactaag	720
ctgaccgtgc	tc					732

<210> 348

20 <211> 825

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 348

atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg	60
ccccaaagtgc	agctcgtcca	gtccgggtgca	gaagtcaaga	aaccggtgc	ttccgtgaaa	120
30 gtgtcctgca	aggcatccgg	ctacacgttc	acctcctact	acatgcattg	ggtcgcgcaa	180
gcccccgcc	aaggcctgga	gtggatgggg	atcattaacc	caagcggagg	aagcactagc	240
tacgcgcaga	agtttcaggg	ccgcgtgacc	atgaccaggg	atacttccat	ctccaccgct	300
tacatggaac	tgtcgcggct	gagaagcgac	gacacagccg	tgtactactg	tgcccgggaa	360
atggacgact	cctccggggc	tgattactgg	ggacagggga	ctctgggtcac	cgtgtcgtcc	420
35 ggtggaggcg	gatcgggggg	cgagggttcc	ggcggagggg	gctcacagtc	cgcgctgacc	480
cagccggcca	gcgtgtcagg	atcaccgggc	cagagcatca	ccatttcctg	caccggaacc	540
tcatcggacg	tcggcggaata	taactacgtg	tcgtggtacc	agcagcacc	tggaaaggcc	600
ccgaagctca	tgatctacga	ggtgtccaat	agaccagcg	gagtgtcgaa	ccggttcagc	660
gggtccaagt	cgggaaacac	cgccagcttg	accatctctg	gactgcaagc	cgaggacgaa	720
40 gccgattact	actgctctc	gtatacttcc	tcctcaacc	ttgtgttcgg	aactggcact	780
aagctgaccg	tgctcggatc	gcaccaccat	caccatcatc	atcac		825

<210> 349

<211> 275

<212> ПРТ

45 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический

полипептид"

<400> 349

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

5 His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val

20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln

10 50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser

65 70 75 80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser

85 90 95

15 Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Met Asp Asp Ser Ser Gly Pro Asp

115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

20 130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr

145 150 155 160

Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser

165 170 175

25 Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp

180 185 190

Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Val

195 200 205

Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser

30 210 215 220

Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu

225 230 235 240

Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Val Phe

245 250 255

35 Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser His His His His His

260 265 270

His His His

275

<210> 350

40 <211> 488

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

45 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 350

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

RU 2752918 C2

	1		5		10		15
	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gln	Val
			20			25	
	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val
5			35			40	
	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	Tyr	Met
			50			55	
	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Ile
	65				70		
10	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln	Gly
			85			90	
	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu
			100			105	
	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg
15			115			120	
	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
			130			135	
	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
	145				150		
20	Gln	Pro	Ala	Ser	Val	Ser	Gly
			165			170	
	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Asp
			180			185	
	Tyr	Gln	Gln	His	Pro	Gly	Lys
25			195			200	
	Ser	Asn	Arg	Pro	Ser	Gly	Val
			210			215	
	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr
	225				230		
30	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Ser
			245			250	
	Gly	Thr	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr
			260			265	
	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr
35			275			280	
	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala
			290			295	
	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile
	305				310		
40	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser
			325			330	
	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr
			340			345	
	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu
45			355			360	
	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu
			370			375	
	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln

	385		390		395		400									
	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly
					405					410					415	
	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu
5				420					425					430		
	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser
				435					440					445		
	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly
				450					455					460		
10	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu
	465					470					475				480	
	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg								
					485											
	<210>	351														
15	<211>	1464														
	<212>	ДНК														
	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
	<221>	источник														
20	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"														
	<400>	351														
	atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg										60
	ccccaagtgc	agctcgtcca	gtccggtgca	gaagtcaaga	aaccggtgc	ttccgtgaaa										120
25	gtgtcctgca	aggcatccgg	ctacacgttc	acctcctact	acatgcattg	ggtcgcgcaa										180
	gcccccggcc	aaggcctgga	gtggatgggg	atcattaacc	caagcggagg	aagcactagc										240
	tacgcgcaga	agtttcaggg	ccgcgtgacc	atgaccaggg	atacttccat	ctccaccgct										300
	tacatggaac	tgtcgcggct	gagaagcgac	gacacagccg	tgtactactg	tgcccgggaa										360
	atggacgact	cctccggggc	tgattactgg	ggacagggga	ctctgggtcac	cgtgtcgtcc										420
30	gggtggaggcg	gatcgggggg	cggaggttcc	ggcggagggg	gctcacagtc	cgcgctgacc										480
	cagccggcca	gcgtgtcagg	atcaccgggc	cagagcatca	ccatttcctg	caccggaacc										540
	tcatcggacg	tcggcggata	taactacgtg	tcgtggtacc	agcagcacc	tggaaggcc										600
	ccgaagctca	tgatctacga	gggtgtccaat	agaccagcg	gagtgtcgaa	ccggttcagc										660
	gggtccaagt	cggaagacac	cgccagcttg	accatctctg	gactgcaagc	cgaggacgaa										720
35	gocgattact	actgctcctc	gtatacttcc	tcctcaaccc	ttgtgttcgg	aactggcact										780
	aagctgaccg	tgctcaccac	tacccagca	ccgaggccac	ccaccccggc	tcctaccatc										840
	gcctcccagc	ctctgtccct	gcgtccggag	gcatgtagac	ccgcagctgg	tgggggcgtg										900
	catacccggg	gtcttgactt	cgctgcgat	atctacattt	gggcccctct	ggctgggtact										960
	tgcggggtcc	tgctgctttc	actcgtgatc	actctttact	gtaagcgcg	tcggaagaag										1020
40	ctgctgtaca	tctttaagca	acccttcatg	aggcctgtgc	agactactca	agaggaggac										1080
	ggctgttcat	gccggttccc	agaggaggag	gaaggcggtc	gcgaactgcg	cgtgaaattc										1140
	agccgcagcg	cagatgctcc	agcctacaag	caggggcaga	accagctcta	caacgaactc										1200
	aatcttggtc	ggagagagga	gtacgacgtg	ctggacaagc	ggagaggacg	ggaccagaa										1260
	atgggcgggg	agccgcgcag	aaagaatccc	caagagggcc	tgtacaacga	gctccaaaag										1320
45	gataagatgg	cagaagccta	tagcgagatt	ggtatgaaag	gggaacgcag	aagaggcaaa										1380
	ggccacgacg	gactgtacca	gggactcagc	accgccacca	aggacaccta	tgacgtcttt										1440
	cacatgcagg	ccctgccggc	tcgg													1464
	<210>	352														

<211> 252

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

5 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 352

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

<210> 353

<211> 756

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

45 <220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

	<400> 353	
	gaagtgcagt tgggtggaatc aggagcagaa gtcaagaaac ccggagaaaag cctgaagatc	60
	tcgtgcaaag ggagcggata ctcggttcacc ggatcatgga ttggatgggg ccgccagatg	120
	cctggaaaagg gtctggaatg gatgggaatc atctaccggg gggactccga tactcggtac	180
5	tccccgagct ttcagggcca ggtcaccatc tccgccgaca agtccatctc cactgcgtat	240
	ttgcagtgga gctcactgaa ggcctcggac accgctatgt actactgcg cgcggtttc	300
	ctgaggggcg gagattgttg cggcgccctt gatatctggg gccaggggac catggtgacc	360
	gtgtcctccg gtggtggcgg ctccggcgga ggaggggccg ggggaggagg ctccgacatt	420
	gtgatgaccc agagccccct gtccctgccc gtgactcctg gggagccagc ctcgatcagc	480
10	tgccggtcgt cccagtcctt tctgcaactc aacggctaca actatctcga ttggtacctc	540
	cagaagcctg gtcaaagccc gcagctgctg atctacctcg gttcaaacag agcttccggg	600
	gtgccggaca gattcagcgg atctggatcg ggcacagact tcacgctcaa gatttccgcg	660
	gtggaggccg aggacgtcgg cgtgtactac tgtatgcaag cgctgcagac cccgccctgg	720
	actttcggac aaggaacca gctggagatt aagcgg	756
15	<210> 354	
	<211> 849	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
20	<221> источник	
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"	
	<400> 354	
	atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg	60
25	cccgaagtgc agttggtgga atcaggagca gaagtcaaga aaccgggaga aagcctgaag	120
	atctcgtgca aagggagcgg atactcgttc accggatcat ggattggatg gggccgccag	180
	atgcctggaa agggctctgga atggatggga atcatctacc cgggggactc cgatactcgg	240
	tactccccga gctttcaggg ccaggtcacc atctccggcg acaagtccat ctccactcgg	300
	tatttgacgt ggagctcact gaaggcctcg gacaccgcta tgtactactg cgcccgcggt	360
30	ttcctgaggg gcggagattg ttgcggcgcc cttgatatct gggggccaggg gaccatggtg	420
	accgtgtcct ccggtggtgg cggctccggc ggaggagggt ccgggggagg aggctccgac	480
	attgtgatga cccagagccc cctgtccctg cccgtgactc ctggggagcc agcctcgatc	540
	agctgccggt cgtcccagtc ccttctgcac tccaacggct acaactatct cgattggtac	600
	ctccagaagc ctggtcaaag cccgcagctg ctgatctacc tcggttcaaa cagagcttcc	660
35	ggggtgccgg acagattcag cggatctgga tcgggcacag acttcacgct caagatttcc	720
	cgcgtggagg ccgaggacgt cggcgtgtac tactgtatgc aagcgtgca gacccgccc	780
	tggactttcg gacaaggaac caagctggag attaagcggg gatcgacca ccatcaccat	840
	catcatcac	849
	<210> 355	
40	<211> 283	
	<212> ПРТ	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<221> источник	
45	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"	
	<400> 355	
	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu	

RU 2752918 C2

	1		5		10		15
	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Glu	Val
			20			25	
	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	Ser	Leu
5			35			40	
	Ser	Phe	Thr	Gly	Ser	Trp	Ile
			50			55	
	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Ile
	65					70	
10	Tyr	Ser	Pro	Ser	Phe	Gln	Gly
					85		
	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln
					100		
	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg
15					115		
	Gly	Ala	Leu	Asp	Ile	Trp	Gly
					130		
	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
	145				150		
20	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro
					165		
	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg
					180		
	Gly	Tyr	Asn	Tyr	Leu	Asp	Trp
25					195		
	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Gly
					210		
	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser
	225				230		
30	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val
					245		
	Gln	Thr	Pro	Pro	Trp	Thr	Phe
					260		
	Arg	Gly	Ser	His	His	His	His
35					275		
	<210>						356
	<211>						496
	<212>						ПРТ
	<213>						Искусственная последовательность
40	<220>						
	<221>						источник
	<223>						/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"
	<400>						356
45	Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala
	1				5		
	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Glu	Val
					20		
							25
							30

RU 2752918 C2

	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	Ser	Leu	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr
			35					40					45			
	Ser	Phe	Thr	Gly	Ser	Trp	Ile	Gly	Trp	Gly	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys
		50					55					60				
5	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Ile	Ile	Tyr	Pro	Gly	Asp	Ser	Asp	Thr	Arg
	65					70				75						80
	Tyr	Ser	Pro	Ser	Phe	Gln	Gly	Gln	Val	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser
					85					90					95	
	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr
10				100					105					110		
	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Phe	Leu	Arg	Gly	Gly	Asp	Cys	Cys
			115					120					125			
	Gly	Ala	Leu	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser
	130						135					140				
15	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp
	145					150					155					160
	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly	Glu
					165					170						175
	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	His	Ser	Asn
20				180					185					190		
	Gly	Tyr	Asn	Tyr	Leu	Asp	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro
			195					200					205			
	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Gly	Ser	Asn	Arg	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Asp
	210						215					220				
25	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile	Ser
	225					230					235					240
	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Met	Gln	Ala	Leu
					245					250					255	
	Gln	Thr	Pro	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
30				260					265					270		
	Arg	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile
			275					280					285			
	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala
	290						295					300				
35	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr
	305					310					315					320
	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu
					325					330					335	
	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile
40				340					345					350		
	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp
			355					360					365			
	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu
	370						375					380				
45	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly
	385					390					395					400
	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr
				405						410					415	

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
420 425 430
Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
435 440 445
5 Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
450 455 460
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
465 470 475 480
Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
10 485 490 495
<210> 357
<211> 1488
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
15 <220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полинуклеотид"
<400> 357
20 atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
cccgaagtgc agttggtgga atcaggagca gaagtcaaga aaccgagaga aagcctgaag 120
atctcgtgca aaggagcgg atactcgttc accggatcat ggattggatg gggccgcccag 180
atgcctggaagggtctgga atggatggga atcatctacc cgggggactc cgatactcgg 240
tactccccga gctttcaggg ccaggtcacc atctccgccg acaagtccat ctccactgcg 300
25 tatttgacagt ggagctcact gaaggcctcg gacaccgcta tgtactactg cgcccgcgggt 360
ttcctgaggg gcgagagattg ttgcggcgcc cttgatattt ggggccaggg gaccatgggtg 420
accgtgtcct ccggtgggtg cggtccggc ggaggagggt ccgggggagg aggtccgac 480
attgtgatga ccagagagccc cctgtccctg ccctgactc ctggggagcc agcctcgatc 540
agctgccgggt cgtcccagtc cttctgcac tccaacggct acaactatct cgattggtac 600
30 ctccagaagc ctggtcaaaag ccgcagctg ctgatctacc tcggttcaaa cagagcttcc 660
ggggtgccgg acagattcag cggatctgga tcgggcacag acttcacgct caagatttcc 720
cgcgtggagg ccgaggacgt cggcgtgtac tactgtatgc aagcgctgca gacccgccc 780
tggaactttcg gacaaggaac caagctggag attaagcgga ccactacccc agcaccgagg 840
ccaccacccc cggctcctac catcgctcct cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt 900
35 agaccgcag ctggtggggc cgtgcatacc cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac 960
atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg gtcctgctgc tttactcgt gatcactctt 1020
tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg tacatcttta agcaaccctt catgaggcct 1080
gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc 1140
ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc agcgcagatg ctccagccta caagcagggg 1200
40 cagaaccagc tctacaacga actcaatctt ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac 1260
aagcggagag gacgggagccc agaaatgggc gggaagccgc gcagaaagaa tccccagag 1320
ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag atggcagaag cctatagcga gattgggtatg 1380
aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac gacggactgt accagggact cagcaccgcc 1440
accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg caggccctgc cgcctcgg 1488
45 <210> 358
<211> 250
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

5 <400> 358

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Gly Ser Ile Asn Ser Tyr

20 25 30

10 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Ala Phe Thr Ser His Ser Gly Asn Val Lys Tyr Asn Pro Ser Leu Thr

50 55 60

Gly Arg Val Thr Ile Ala Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Tyr Leu

15 65 70 75 80

Glu Val Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala

85 90 95

Arg Gly Leu Asp Pro Leu Phe Ala Tyr Asp Ala Phe Glu Ile Trp Gly

100 105 110

20 Leu Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro

130 135 140

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg

25 145 150 155 160

Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp

165 170 175

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly

180 185 190

30 Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val

210 215 220

Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Val Leu Gln Thr Pro Pro Leu Thr Phe

35 225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg

245 250

<210> 359

<211> 750

40 <212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

45 <400> 359

caagtgaac ttcaggaatc aggccccgga cttgtgaaac catcagaaac tctctccctc 60

acttgctccg tgagcggggg gtccatcaac tcctactact ggctcgtggat tagacaggcc 120

	cctggaaagg	ggctggagtg	gatcgcgttc	acttcgcact	ccggcaacgt	caagtacaac	180									
	ccgtccctga	ccggaagagt	gaccattgcc	gtggatacct	ccaagaacca	gttctacctg	240									
	gaagtcacgt	cggtgaccgc	tgttgacacc	gccgtgtact	tctgcgcacg	ggggctggac	300									
	ccattgtttg	cctacgatgc	gttcgaaatc	tgggggctcg	gaaccatggg	cactgtgtcc	360									
5	tccggcggag	gcggcagcgg	tggaggaggc	agcggaggag	gaggttccga	gatcgtgctg	420									
	accagagacc	ccctgtccct	ccccgtgacc	cctggagaac	cggccagcat	ttcctgccgg	480									
	tcgagccagt	ccctgttgca	ttcaaatggc	tacaactacc	tggattggta	tctgcagaag	540									
	cccgccagt	caccgcaact	gctcatctac	ctgggaagca	accgcgcctc	gggtgtcccg	600									
	gaccgcttct	ccggctcggg	gtctggcact	gacttcacac	tgaagatctc	caggggtggag	660									
10	gccgaggacg	tgggagtgtg	ttactgtatg	caagtgtctg	agaccccgcc	tctgaccttc	720									
	ggcgggtgga	ctaaggtcga	catcaagcgg				750									
	<210> 360															
	<211> 843															
	<212> ДНК															
15	<213> Искусственная последовательность															
	<220>															
	<221> источник															
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"															
20	<400> 360															
	atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg	60									
	ccccaaagtgc	aacttcagga	atcaggcccc	ggacttgtga	aaccatcaga	aactctctcc	120									
	ctcacttgct	ccgtgagcgg	gggggtccatc	aactcctact	actggtcgtg	gattagacag	180									
	gccccctgga	aggggctgga	gtggatcgcg	ttcacttcgc	actccggcaa	cgtcaagtac	240									
25	aaccctgccc	tgaccggaag	agtgaccatt	gccgtggata	cctccaagaa	ccagttctac	300									
	ctggaagtca	cgctcgtgac	cgctgctgac	accgccgtgt	acttctgcgc	acgggggctg	360									
	gaccatttgt	ttgcctacga	tgcgttcgaa	atctgggggc	tcggaaccat	ggtcactgtg	420									
	tcctccggcg	gaggcggcag	cggtggagga	ggcagcggag	gaggagggtc	cgagatcgtg	480									
	ctgaccacga	gccccctgtc	cctccccgtg	accctggag	aaccggccag	catttcctgc	540									
30	cggtcgagcc	agtccctgtt	gcattcaaat	ggctacaact	acctggattg	gtatctgcag	600									
	aagcccggcc	agtcaccgca	actgctcatc	tacctgggaa	gcaaccgcgc	ctcgggtgtc	660									
	ccggaccgct	tctccggctc	gggggtctggc	actgacttca	cactgaagat	ctccaggggtg	720									
	gaggccgagg	acgtgggagt	gtattactgt	atgcaagtgc	tgcagacccc	gcctctgacc	780									
	ttcggcggtg	gaactaaggt	cgacatcaag	cggggatcgc	accaccatca	ccatcatcat	840									
35	cac						843									
	<210> 361															
	<211> 281															
	<212> ПРТ															
	<213> Искусственная последовательность															
40	<220>															
	<221> источник															
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"															
	<400> 361															
45	Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu
	1				5						10				15	
	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu
					20						25				30	

RU 2752918 C2

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Gly
35 40 45
Ser Ile Asn Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60
5 Gly Leu Glu Trp Ile Ala Phe Thr Ser His Ser Gly Asn Val Lys Tyr
65 70 75 80
Asn Pro Ser Leu Thr Gly Arg Val Thr Ile Ala Val Asp Thr Ser Lys
85 90 95
Asn Gln Phe Tyr Leu Glu Val Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
10 100 105 110
Val Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Leu Asp Pro Leu Phe Ala Tyr Asp Ala
115 120 125
Phe Glu Ile Trp Gly Leu Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
130 135 140
15 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
145 150 155 160
Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala
165 170 175
Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr
20 180 185 190
Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu
195 200 205
Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
210 215 220
25 Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val
225 230 235 240
Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Val Leu Gln Thr
245 250 255
Pro Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Gly
30 260 265 270
Ser His His His His His His His
275 280
<210> 362
<211> 494
35 <212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
40 полипептид"
<400> 362
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
45 20 25 30
Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Gly
35 40 45
Ser Ile Asn Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys

RU 2752918 C2

	50		55		60											
	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Ala	Phe	Thr	Ser	His	Ser	Gly	Asn	Val	Lys	Tyr
	65					70					75					80
	Asn	Pro	Ser	Leu	Thr	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Ala	Val	Asp	Thr	Ser	Lys
5					85					90					95	
	Asn	Gln	Phe	Tyr	Leu	Glu	Val	Thr	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala
				100					105					110		
	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg	Gly	Leu	Asp	Pro	Leu	Phe	Ala	Tyr	Asp	Ala
			115					120					125			
10	Phe	Glu	Ile	Trp	Gly	Leu	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly
	130					135					140					
	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Ile	Val
	145				150					155						160
	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly	Glu	Pro	Ala
15				165					170					175		
	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	His	Ser	Asn	Gly	Tyr
			180					185					190			
	Asn	Tyr	Leu	Asp	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Gln	Leu
	195					200				205						
20	Leu	Ile	Tyr	Leu	Gly	Ser	Asn	Arg	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe
	210					215					220					
	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile	Ser	Arg	Val
	225				230					235						240
	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Met	Gln	Val	Leu	Gln	Thr
25				245					250					255		
	Pro	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Asp	Ile	Lys	Arg	Thr
			260					265					270			
	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser
	275					280					285					
30	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly
	290					295					300					
	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp
	305				310				315							320
	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile
35				325					330					335		
	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys
			340					345					350			
	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys
	355					360					365					
40	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	
	370					375				380						
	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn
	385				390				395							400
	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val
45				405					410					415		
	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg
			420					425					430			
	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys

435 440 445
Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
450 455 460
Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
5 465 470 475 480
Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490
<210> 363
<211> 1482
10 <212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
15 полинуклеотид"
<400> 363
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
ccccaagtgc aacttcagga atcaggcccc ggacttggtga aaccatcaga aactctctcc 120
ctcacttgct ccgtgagcgg ggggtccatc aactcctact actggtcgtg gattagacag 180
20 gcccctggaa aggggctgga gtggatcgcg ttacttcgc actccggcaa cgtcaagtac 240
aaccctgccc tgaccggaag agtgaccatt gccgtggata cctccaagaa ccagttctac 300
ctggaagtca cgtcggtgac cgctgctgac accgccgtgt acttctgctc acgggggctg 360
gaccattgt ttgcctacga tgcgttcgaa atctgggggc tcggaaccat ggtcactgtg 420
tcctccggcg gaggcggcag cggtgaggga ggcagcggag gaggagggtc cgagatcgtg 480
25 ctgaccaga gcccctgtc cctccccgtg acccctggag aaccggccag catttctgc 540
cggtcgagcc agtccctgtt gcattcaaat ggctacaact acctggattg gtatctgcag 600
aagcccgcc agtcaccgca actgctcatc tacctgggaa gcaaccgctc ctccgggtgtc 660
ccggaccgct tctccggctc ggggtctggc actgacttca cactgaagat ctccagggtg 720
gaggccgagg acgtgggagt gtattactgt atgcaagtgc tgcagacccc gcctctgacc 780
30 ttccgcggtg gaactaaggt cgacatcaag cggaccacta cccagcacc gaggccacc 840
accccggtc ctaccatcgc ctcccagcct ctgtccctgc gtccggaggc atgtagacc 900
gcagctggtg gggccgtgca taccgggggt cttgacttcg cctgcgatat ctacatttgg 960
gcccctctgg ctggtacttg cggggtcctg ctgctttcac tctgtatcac tctttactgt 1020
aagcgcggtc ggaagaagct gctgtacatc tttaagcaac ccttcatgag gcctgtgcag 1080
35 actactcaag aggaggacgg ctgttcatgc cggttccag aggaggagga aggcggctgc 1140
gaactgcgc tgaaattcag ccgcagcgca gatgctccag cctacaagca ggggcagaac 1200
cagctctaca acgaactcaa tcttggtcgg agagaggagt acgacgtgct ggacaagcgg 1260
agaggacggg acccagaaat gggcgggaag ccgcgcagaa agaatccca agagggcctg 1320
tacaacgagc tccaaaagga taagatggca gaagcctata gcgagattgg tatgaaaggg 1380
40 gaacgcagaa gaggcaaagg ccacgacgga ctgtaccagg gactcagcac cgccaccaag 1440
gacacctatg acgctcttca catgcaggcc ctgccgcctc gg 1482
<210> 364
<211> 247
<212> ПРТ
45 <213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический

полипептид"

<400> 364

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

1 5 10 15

5 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

10 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

15 Ala Arg Asp Asp Phe Trp Ser Gly Ser Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Val Leu Thr

20 130 135 140

Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys Thr Ala Thr Ile Thr

145 150 155 160

Cys Gly Gly Thr Asn Ile Gly Ser Lys Asn Val His Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

25 Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Ala Ile Tyr Tyr Asp Ser Asp Arg

180 185 190

Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr

195 200 205

Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr

30 210 215 220

Phe Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Trp Val Phe Gly Gly

225 230 235 240

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

245

35 <210> 365

<211> 741

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

40 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 365

gaagtgcagt tgggtggaatc tgggtggtgga ctcgtgaaac ctggaggaag cttgcgcttg

60

45 tcttgcgcgg cctccggctt cactttctcg gattactaca tgtcctggat tagacaggct

120

ccggggaagg gactcgaatg ggtgtcctac atttcatcaa gcggcagcac catctactat

180

gcggactccg tgaaggggcg gttcactatt tcccgggata acgcaaagaa cagcctgtac

240

cttcaaatga attcactgcg cgccgaggac accgccgtgt actattgcbc ccgggatgac

300

ttctgggtcgg ggtccgtgga ctactggggc caggggaccc tggtcaccgt gtcctcggga 360
 ggaggaggaa gcgggggagg cggttccggg ggcggcggct cgggcggcgg tggctccagc 420
 tacgtgctca cccagccgcc ctccgtgtcc gtggccccgg gaaagaccgc caccatcacc 480
 tgtggaggaa cgaacatcgg ctccaagaac gtccattggt accagcagaa gcccgacag 540
 5 gccccgtgc tggcaatcta ctacgactcc gaccgccc aa gcggtatccc tgaaagggtc 600
 tccggctcca acagcggaaa cactgcgact ctgaccatct caagagtggg ggctggcgat 660
 gaggccgact acttctgcca agtctgggac tcgtcctcgg accactgggt gtttggggga 720
 ggcaccaagc tgactgtcct g 741
 <210> 366
 10 <211> 834
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 15 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полинуклеотид"
 <400> 366
 atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
 cccgaagtgc agttggtgga atctgggtgg ggactcgtga aacctggagg aagcttgccg 120
 20 ctgtcttgcg cggcctccgg cttcactttc tcggattact acatgtcctg gattagacag 180
 gctccgggga agggactcga atgggtgtcc tacatttcat caagcggcag caccatctac 240
 tatgcgagct ccgtgaaggg gcggttcaact atttccccggg ataacgcaaa gaacagcctg 300
 taccttcaaa tgaattcact gcgcgccgag gacaccgccg tgtactattg cgcccgggat 360
 gacttctggt cgggggtccgt ggactactgg ggccagggga ccctggtcac cgtgtcctcg 420
 25 ggaggaggag gaagcggggg aggcggttcc gggggcggcg gctcgggagg cgggtggctcc 480
 agctacgtgc tcacccagcc gccctccgtg tccgtggccc cgggaaagac cgccaccatc 540
 acctgtggag gaacgaacat cggctccaag aacgtccatt ggtaccagca gaagcccgga 600
 caggcccccg tgctggcaat ctactacgac tccgaccgcc caagcgggat ccctgaaagg 660
 ttctccggct ccaacagcgg aaacactgcg actctgacca tctcaagagt ggaggctggc 720
 30 gatgaggccg actacttctg ccaagtctgg gactcgtcct cggaccactg ggtgtttggg 780
 ggaggcacca agctgactgt cctgggatcg caccaccatc accatcatca tcac 834
 <210> 367
 <211> 278
 <212> ПРТ
 35 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 40 <400> 367
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
 20 25 30
 45 Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
 35 40 45
 Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys
 50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr
65 70 75 80
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95
5 Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asp Phe Trp Ser Gly Ser Val Asp
115 120 125
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
10 130 135 140
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
145 150 155 160
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys
165 170 175
15 Thr Ala Thr Ile Thr Cys Gly Gly Thr Asn Ile Gly Ser Lys Asn Val
180 185 190
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Ala Ile Tyr
195 200 205
Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
20 210 215 220
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
225 230 235 240
Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
245 250 255
25 Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser His His
260 265 270
His His His His His
275
<210> 368
30 <211> 491
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
35 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 368
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
40 His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30
Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45
Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys
45 50 55 60
Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr
65 70 75 80
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

RU 2752918 C2

				85					90					95			
	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	
				100					105					110			
	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Asp	Asp	Phe	Trp	Ser	Gly	Ser	Val	Asp	
5			115					120					125				
	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	
			130				135					140					
	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	
	145					150					155					160	
10	Ser	Tyr	Val	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Val	Ala	Pro	Gly	Lys	
				165						170					175		
	Thr	Ala	Thr	Ile	Thr	Cys	Gly	Gly	Thr	Asn	Ile	Gly	Ser	Lys	Asn	Val	
			180						185					190			
	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Val	Leu	Ala	Ile	Tyr	
15			195					200					205				
	Tyr	Asp	Ser	Asp	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Glu	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	
		210					215					220					
	Asn	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Gly	
	225					230					235					240	
20	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Phe	Cys	Gln	Val	Trp	Asp	Ser	Ser	Ser	Asp	His	
				245						250					255		
	Trp	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Thr	Thr	Thr	Pro	
			260						265					270			
	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	
25			275					280					285				
	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	
		290					295					300					
	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	
	305					310					315					320	
30	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	
				325						330					335		
	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	
			340						345					350			
	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	
35			355					360					365				
	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	
		370					375					380					
	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	
	385					390					395					400	
40	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	
				405						410					415		
	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	
			420						425					430			
	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	
45			435					440					445				
	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	
		450					455					460					
	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	

465 470 475 480
 Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 485 490

<210> 369

5 <211> 1473

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

10 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 369

	atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg	60
	cccgaagtgc agttggtgga atctggtggt ggactcgtga aacctggagg aagcttgctgc	120
15	ctgtcttgctg cggcctcccg cttcactttc tcggattact acatgtcctg gattagacag	180
	gctccgggga agggactcga atgggtgtcc tacatttcat caagcggcag caccatctac	240
	tatgcggact ccgtgaagg ggcgttcact atttcccgga ataacgcaaa gaacagcctg	300
	taccttcaaa tgaattcact gcgcgccgag gacaccgccg tgtactattg cgcccgggat	360
	gacttctggt cgggggtccgt ggactactgg ggccagggga ccctggtcac cgtgtcctcg	420
20	ggaggaggag gaagcggggg aggcggttcc gggggcgggc gctcggggcg cgggtggctcc	480
	agctacgtgc tcaccagcc gccctccgtg tccgtggccc cggaagac cgccaccatc	540
	acctgtggag gaacgaacat cggctccaag aacgtccatt ggtaccagca gaagcccga	600
	caggcccccg tgctggcaat ctactacgac tccgaccgcc caagcgggtat ccctgaaagg	660
	ttctccggct ccaacagcgg aaacactgct actctgacca tctcaagagt ggaggctggc	720
25	gatgaggccg actacttctg ccaagtctgg gactcgtcct cggaccactg ggtgtttggg	780
	ggaggcacca agctgactgt cctgaccact accccagcac cgaggccacc cccccggct	840
	cctaccatcg cctcccagcc tctgtccctg cgtccggagg catgtagacc cgcagctggt	900
	ggggccgtgc ataccgggg tcttgacttc gcctgcgata tctacatttg ggccctctg	960
	gctggtactt gcgggggtcct gctgctttca ctctgtgatca ctctttactg taagcgcggt	1020
30	cggaagaagc tgctgtacat ctttaagcaa cccttcatga ggctgtgca gactactcaa	1080
	gaggaggacg gctgttcatg ccggttccca gaggaggagg aaggcggctg cgaactgcgc	1140
	gtgaaattca gccgcagcgc agatgctcca gcctacaagc aggggcagaa ccagctctac	1200
	aacgaactca atcttggtcg gagagaggag tacgacgtgc tggacaagcg gagaggacgg	1260
	gaccagaaa tgggcgggaa gccgcgcaga aagaatcccc aagagggcct gtacaacgag	1320
35	ctccaaaagg ataagatggc agaagcctat agcgagattg gtatgaaagg ggaacgcaga	1380
	agaggcaaa gccacgacgg actgtaccag ggactcagca ccgccaccaa ggacacctat	1440
	gacgtcttcc acatgcaggc cctgccgcct cgg	1473

<210> 370

<211> 250

40 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

45 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 370

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

1

5

10

15

RU 2752918 C2

	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	
				20					25					30			
	Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	
			35					40					45				
5	Gly	Ile	Ile	Asn	Pro	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	Ser	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	
		50					55					60					
	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Val	Tyr	
	65					70				75						80	
	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
10					85					90					95		
	Ala	Arg	Glu	Asp	Asp	Ser	Ser	Gly	Tyr	Thr	Ser	Pro	Phe	Asp	Tyr	Trp	
				100					105					110			
	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
			115					120					125				
15	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Arg	Ser	Ser	Tyr	
		130					135					140					
	Glu	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Val	Ala	Pro	Gly	Glu	Thr	Ala	
	145					150					155					160	
	Ser	Ile	Ala	Cys	Gly	Gly	His	Asn	Ile	Arg	Ser	Lys	Asn	Val	His	Trp	
20					165					170					175		
	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Val	Leu	Val	Ile	Ser	Tyr	Asp	
				180					185					190			
	Gly	Asp	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Glu	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Asn	Leu	
		195						200					205				
25	Gly	Ser	Thr	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Gly	Asp	Glu	
		210					215					220					
	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Val	Trp	Asp	Ser	Asp	Ser	Asp	His	Tyr	Val	
	225					230					235					240	
	Phe	Gly	Thr	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu							
30					245					250							
	<210> 371																
	<211> 750																
	<212> ДНК																
	<213> Искусственная последовательность																
35	<220>																
	<221> источник																
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"																
	<400> 371																
40	caagtccaac	tcgtccagtc	cggtgcagaa	gtcaagaaac	ccggagcttc	cgtgaaagtg											60
	tcctgcaagg	cctcggggta	cacattcacc	tcctactaca	tgcaactgggt	gcgccaggcc											120
	ccggggccagg	gactggaatg	gatgggaatc	attaacccgt	ccggcggatc	gaccagctac											180
	gcccagaagt	ttcagggacg	cgtgaccatg	acccggggaca	ctagcaccag	cactgtgtac											240
	atggaactga	gctcactgcg	gtccgaggac	actgcggtgt	actattgctc	ccgggaggac											300
45	gattcctccg	ggtacacttc	gcccttcgac	tattggggac	agggaacctt	ggtcaccgtg											360
	tcatcgggtg	gtggaggaag	cggaggaggc	ggctccggcg	gcgggggttc	aggcgggtggc											420
	agaagctcct	acgaactgac	ccagcctccg	tccgtgtccg	tggcccccg	cgaaccgcc											480
	tcgatcgcgt	gtggagggca	caatatccg	agcaagaacg	tgcattggta	ccagcagaag											540

ccgggacagg caccagtgt cgtgatctcc tacgatgggg acaggccttc tggcatccct 600
 gagagattca gcggggtccaa cctgggctcc actgctaccc tgaccatctc gcgcgtggaa 660
 gccgggggatg aggccgacta ctactgccaa gtctggggact ccgacagcga tcactacgtg 720
 ttcggaactg gaaccaaggt cacggtgctt 750

5 <210> 372
 <211> 843
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

10 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полинуклеотид"
 <400> 372

15 atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
 ccccaagtcc aactcgtcca gtccgggtgca gaagtcaaga aaccgggagc ttccgtgaaa 120
 gtgtcctgca aggcctcggg gtacacattc acctcctact acatgcactg ggtgcgccag 180
 gccccggggcc agggactgga atggatggga atcattaacc cgtccggcgg atcgaccagc 240
 tacgcccaga agtttcaggg acgcgtgacc atgaccggg acactagcac cagcactgtg 300
 tacatggaac tgagctcact gcggtccgag gacactgcgg tgtactattg cgccggggag 360
 20 gacgattcct ccgggtacac ttgcgccttc gactattggg gacagggaa cttggtcacc 420
 gtgtcatcgg gtggtggagg aagcggagga ggcggctccg gcggcgggggg ttcaggcggg 480
 ggcagaagct cctacgaact gaccagcct ccgtccgtgt ccgtggcccc cggcgaaacc 540
 gcctcgatcg cgtgtggagg gcacaatatt cgagcaaga acgtgcattg gtaccagcag 600
 aagccgggac aggcaccagt gctcgtgatc tcctacgatg gggacaggcc ttctggcatc 660
 25 cctgagagat tcagcgggtc caacctgggc tccactgcta ccctgaccat ctgcgcgctg 720
 gaagccgggg atgaggccga ctactactgc caagtctggg actccgacag cgatcactac 780
 gtgttcggaa ctggaacca ggtcacggtg cttggatcgc accaccatca ccatcatcat 840
 cac 843
 <210> 373

30 <211> 281
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

35 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 373

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

RU 2752918 C2

				85					90					95			
	Thr	Ser	Thr	Val	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	
				100					105					110			
	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Glu	Asp	Asp	Ser	Ser	Gly	Tyr	Thr	Ser	
5			115					120					125				
	Pro	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	
			130					135					140				
	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	
	145					150					155					160	
10	Gly	Arg	Ser	Ser	Tyr	Glu	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Val	Ala	
					165					170					175		
	Pro	Gly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Ala	Cys	Gly	Gly	His	Asn	Ile	Arg	Ser	
				180					185					190			
	Lys	Asn	Val	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Val	Leu	
15			195					200					205				
	Val	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Asp	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Glu	Arg	Phe	
			210					215					220				
	Ser	Gly	Ser	Asn	Leu	Gly	Ser	Thr	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Val	
	225					230					235				240		
20	Glu	Ala	Gly	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Val	Trp	Asp	Ser	Asp	
					245					250					255		
	Ser	Asp	His	Tyr	Val	Phe	Gly	Thr	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Gly	
				260					265					270			
	Ser	His	His	His	His	His	His	His	His								
25			275					280									
	<210>	374															
	<211>	494															
	<212>	ПРТ															
	<213>	Искусственная последовательность															
30	<220>																
	<221>	источник															
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"															
	<400>	374															
35	Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu	
	1				5					10				15			
	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	
				20					25					30			
	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	
40			35					40					45				
	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	
			50				55					60					
	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Ile	Ile	Asn	Pro	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	Ser	
	65					70				75					80		
45	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	
				85					90					95			
	Thr	Ser	Thr	Val	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	
				100					105					110			

RU 2752918 C2

	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Glu	Asp	Asp	Ser	Ser	Gly	Tyr	Thr	Ser	
								115					120				125
	Pro	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	
								130					135				140
5	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	
								145					150				155
	Gly	Arg	Ser	Ser	Tyr	Glu	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Val	Ala	
								165					170				175
	Pro	Gly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Ala	Cys	Gly	Gly	His	Asn	Ile	Arg	Ser	
10								180					185				190
	Lys	Asn	Val	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Val	Leu	
								195					200				205
	Val	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Asp	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Glu	Arg	Phe	
								210					215				220
15	Ser	Gly	Ser	Asn	Leu	Gly	Ser	Thr	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Val	
								225					230				235
	Glu	Ala	Gly	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Val	Trp	Asp	Ser	Asp	
								245					250				255
	Ser	Asp	His	Tyr	Val	Phe	Gly	Thr	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Thr	
20								260					265				270
	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	
								275					280				285
	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	
								290					295				300
25	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	
								305					310				315
	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	
								325					330				335
	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	
30								340					345				350
	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	
								355					360				365
	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	
								370					375				380
35	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	
								385					390				395
	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	
								405					410				415
	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	
40								420					425				430
	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	
								435					440				445
	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	
								450					455				460
45	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	
								465					470				475
	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg			
								485					490				

<210> 375

<211> 1482

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

5 <220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 375

10 atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
 cccaagtcc aactcgtcca gtccgggtgca gaagtaaga aaccgggagc ttccgtgaaa 120
 gtgtcctgca aggcctcggg gtacacattc acctcctact acatgcactg ggtgcgccag 180
 gccccgggccc agggactgga atggatggga atcattaacc cgtccggcgg atcgaccagc 240
 tacgcccaga agtttcaggg acgcgtgacc atgacccggg aactagcac cagcactgtg 300
 15 tacatggaac tgagctcact gcggtccgag gacactgcgg tgtactattg cgccggggag 360
 gacgattcct ccgggtacac ttgcaccttc gactattggg gacagggaac cttggtcacc 420
 gtgtcatcgg gtgggtggagg aagcggaggga ggcggctccg gcggcggggg ttcaggcggg 480
 ggcagaagct cctacgaact gaccagcct ccgtccgtgt ccgtggcccc cggcgaaacc 540
 gcctcgatcg cgtgtggagg gcacaatatt cgagcaaga acgtgcattg gtaccagcag 600
 20 aagccgggac aggcaccagt gctcgtgatc tcctacgatg gggacaggcc ttctggcatc 660
 cctgagagat tcagcgggtc caacctgggc tccactgcta ccctgaccat ctgcgcgctg 720
 gaagccgggg atgaggccga ctactactgc caagtctggg actccgacag cgatcactac 780
 gtgttcggaa ctggaacca gggtcacggtg cttaccacta cccagcacc gaggccacc 840
 accccggctc ctaccatcgc ctcccagcct ctgtccctgc gtccggaggc atgtagacc 900
 25 gcagctggtg gggccgtgca taccgggggt cttgacttcg cctgcgatat ctacatttg 960
 gcccctctgg ctggtacttg cggggtcctg ctgctttcac tcgtgatcac tctttactgt 1020
 aagcgcgggtc ggaagaagct gctgtacatc ttttaagcaac cttcatgag gcctgtgcag 1080
 actactcaag aggaggacgg ctgttcatgc cggttcccag aggaggaggga aggcggctgc 1140
 gaactgcgcg tgaaattcag ccgcagcgca gatgctccag cctacaagca ggggcagaac 1200
 30 cagctctaca acgaactcaa tcttggtcgg agagaggagt acgacgtgct ggacaagcgg 1260
 agaggacggg acccagaaat gggcgggaag ccgcgcagaa agaatcccca agagggcctg 1320
 tacaacgagc tccaaaagga taagatggca gaagcctata gcgagattgg tatgaaaggg 1380
 gaacgcagaa gaggcaagg ccacgacgga ctgtaccagg gactcagcac cgccaccaag 1440
 gacacctatg acgctcttca catgcaggcc ctgccgcctc gg 1482

35 <210> 376

<211> 252

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

40 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 376

45 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

RU 2 752 918 C2

			35					40							45			
	Gly	Trp	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe		
		50					55					60						
	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr		
5	65					70					75				80			
	Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys		
				85					90					95				
	Ala	Arg	Glu	Pro	Ala	Ser	Ser	Ser	Trp	Tyr	Gly	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Met		
				100					105					110				
10	Asp	Val	Trp	Gly	Lys	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly		
		115						120						125				
	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly		
		130					135					140						
	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val		
15	145					150				155						160		
	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Asn	Thr		
				165					170					175				
	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu		
				180					185					190				
20	Ile	Tyr	Ala	Ala	Ser	Asn	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser		
		195						200					205					
	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	His	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln		
		210					215					220						
	Pro	Asp	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Ser	Leu		
25	225					230				235						240		
	Leu	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys						
				245						250								
	<210>	377																
	<211>	756																
30	<212>	ДНК																
	<213>	Искусственная последовательность																
	<220>																	
	<221>	источник																
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"																
35	<400>	377																
	gaagtgcagtg	tgggtggaatc	aggagcagaaa	gtcaagaaac	cggagcatc	agtcaaagtg										60		
	tcctgcaagg	cctccgggta	cacttttact	ggttactaca	tgcattgggt	gcgccaggcg										120		
	cccggacaag	gactcgagtg	gatgggctgg	attaacccca	actccggcgg	aaccaactac										180		
40	gccagaagt	tccagggttag	agtgacgatg	actcgggaca	ccagcatctc	caccgcgtac										240		
	atggagctgt	cgagactgag	gt															

ctgaccttcg gcggaggaac caagctcgag atcaag

<210> 378

<211> 849

<212> ДНК

5 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

10 <400> 378

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agttggtgga atcaggagca gaagtcaaga aaccgaggagc atcagtcaaa 120

gtgtcctgca aggcctccgg gtacactttc actggttact acatgcattg ggtgcccag 180

gcgcccggac aaggactcga gtggatgggc tggattaacc ccaactccgg cggaaccaac 240

15 tacgcccaga agttccaggg tagagtgcg atgactcggg acaccagcat ctccaccgcg 300

tacatggagc tgtcgagact gaggtccgac gataccgccg tgtactactg cgcccgga 360

ccggcttcct cgtcttggtg cggaatattac tattacatgg atgtctgggg aaagggaaca 420

cttgtcactg tgtccagcgg tggcggaggc agcggcgggt gagggctcgg cggcggcgga 480

tcgggagggg gaggcagcga catccagatg actcagtcac catcctcgct gtcggctagc 540

20 gtgggagcacc gcgtgaccat tacctgtcgg gccagccaat ccatcaaac ctacctgaac 600

tggtaccagc agaagccggg gaagcctcca aagctgctca tctacgcggc ctcaaactctg 660

caatccgggg tgccttcccg gttctccggt tccggttcgg ggaccactt cactctgacc 720

attagctcac tgcaaccgga cgactttgcc acctactact gccagcagag ctactcctcc 780

ctcctgacct tcggcggagg aaccaagctc gagatcaagg gatcgcacca ccatcaccat 840

25 catcatcac 849

<210> 379

<211> 283

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

30 <220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 379

35 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val

20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

40 35 40 45

Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn

65 70 75 80

45 Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser

85 90 95

Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr

100 105 110

RU 2752918 C2

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Pro Ala Ser Ser Ser Trp Tyr Gly
115 120 125
Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val Thr Val
130 135 140
5 Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
165 170 175
Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
10 180 185 190
Gln Ser Ile Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
195 200 205
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val
210 215 220
15 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr His Phe Thr Leu Thr
225 230 235 240
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
245 250 255
Ser Tyr Ser Ser Leu Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
20 260 265 270
Lys Gly Ser His His His His His His His His
275 280
<210> 380
<211> 496
25 <212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
30 полипептид"
<400> 380
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val
35 20 25 30
Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45
Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60
40 Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn
65 70 75 80
Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser
85 90 95
Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr
45 100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Pro Ala Ser Ser Ser Trp Tyr Gly
115 120 125
Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val Thr Val

RU 2752918 C2

	130		135		140												
	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	
	145					150					155					160	
5	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	
					165					170						175	
	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	
					180					185					190		
	Gln	Ser	Ile	Asn	Thr	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	
					195					200					205		
10	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala	Ser	Asn	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	
					210					215					220		
	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	His	Phe	Thr	Leu	Thr	
	225					230					235					240	
	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Asp	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	
15					245					250					255		
	Ser	Tyr	Ser	Ser	Leu	Leu	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	
					260					265					270		
	Lys	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	
					275					280					285		
20	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	
					290					295					300		
	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	
	305					310					315					320	
	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	
25					325					330					335		
	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	
					340					345					350		
	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	
					355					360					365		
30	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	
					370					375					380		
	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	
	385					390					395					400	
	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	
35					405					410					415		
	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	
					420					425					430		
	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	
					435					440					445		
40	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	
					450					455					460		
	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	
	465					470					475					480	
	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg	
45					485					490					495		
	<210>	381															
	<211>	1488															
	<212>	ДНК															

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

5

<400> 381

atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg	60
cccgaagtgc	agttgggtga	atcaggagca	gaagtcaaga	aaccgaggac	atcagtcaaa	120
gtgtcctgca	aggcctcccg	gtacactttc	actggttact	acatgcattg	gggtgcgccag	180
gcgcccggac	aaggactcga	gtggatgggc	tggattaacc	ccaactccgg	cggaaccaac	240
tacgcccaga	agttccaggg	tagagtgcgc	atgactcggg	acaccagcat	ctccaccgcg	300
tacatggagc	tgtcgcgact	gaggtccgac	gataccgccg	tgtactactg	cgcccgggaa	360
ccggcttcct	cgtcttggtg	cggatattac	tattacatgg	atgtctgggg	aaagggaaca	420
cttgtcactg	tgtccagcgg	tggcggaggc	agcggcgggt	gagggtcggg	cggcggcgga	480
tcgggagggg	gaggcagcga	catccagatg	actcagtcgc	catcctcgct	gtcggctagc	540
gtgggcgacc	gcgtgaccat	tacctgtcgg	gccagccaat	ccatcaacac	ctacctgaac	600
tggtagcagc	agaagccggg	gaagcctcca	aagctgctca	tctacgcggc	ctcaaactctg	660
caatccgggg	tgccttcccg	gttctccggg	tccgggtcgg	ggaccactt	cactctgacc	720
attagctcac	tgcaaccgga	cgactttgcc	acctactact	gccagcagag	ctactcctcc	780
ctcctgacct	tcggcggagg	aaccaagctc	gagatcaaga	ccactacccc	agcaccgagg	840
ccaccacccc	cggtctctac	catcgctctc	cagcctctgt	ccctgcgtcc	ggaggcatgt	900
agaccgcgag	ctggtggggc	cgtgcatacc	cgggggtctt	acttcgcctg	cgatatctac	960
atttgggccc	ctctggctgg	tacttgccgg	gtcctgctgc	tttcaactcg	gatcactctt	1020
tactgtaagc	gcgggtcggg	gaagctgctg	tacatcttta	agcaaccctt	catgaggcct	1080
gtgcagacta	ctcaagagga	ggacggctgt	tcatgccggg	tcccagagga	ggaggaaggc	1140
ggctgcgaac	tgccgcgtga	attcagccgc	agcgcagatg	ctccagccta	caagcagggg	1200
cagaaccagc	tctacaacga	actcaatctt	ggtcggagag	aggagtacga	cgtgctggac	1260
aagcggagag	gacggggacc	agaaatgggc	gggaagccgc	gcagaaagaa	tccccaagag	1320
ggcctgtaca	acgagctcca	aaaggataag	atggcagaag	cctatagcga	gattgggatg	1380
aaagggggaa	gcagaagagg	caaaggccac	gacggactgt	accagggact	cagcaccgcc	1440
accaaggaca	cctatgacgc	tcttcacatg	caggccctgc	cgcctcgg		1488

<210> 382

<211> 252

<212> ПРТ

35

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

40

<400> 382

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
				20					25					30	
Asp	Ile	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Thr	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Met	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Asn	Thr	Gly	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
		50					55							60	

RU 2752918 C2

	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr	
	65 70 75 80	
	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
	85 90 95	
5	Ala Arg Gly Asp Ser Asn Tyr Trp Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp	
	100 105 110	
	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly	
	115 120 125	
	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser	
10	130 135 140	
	Val Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val	
	145 150 155 160	
	Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr	
	165 170 175	
15	Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Glu Ala Pro Lys Leu Ile Ile	
	180 185 190	
	Tyr Asp Ala Asp Lys Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser Ser	
	195 200 205	
	Gly Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Val	
20	210 215 220	
	Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Gly Ser Thr	
	225 230 235 240	
	Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu	
	245 250	
25	<210> 383	
	<211> 756	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
30	<221> источник	
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"	
	<400> 383	
	caagtccaac tcgtccagtc cgggtgcagaa gtcaagaaac ccggagcttc cgtgaaagtg	60
35	tcctgcaagg cctcgggtta caccttcacc tcctacgaca ttaactgggt gcgccaggcc	120
	actgggcagg gactggaatg gatgggcttg atgaacccta actcgggcaa caccggctat	180
	gcccagaagt ttcagggacg cgtgacgatg acccggaata cctccatctc aaccgcctac	240
	atggaactga gcagcctgag gtccgaggat actgcagtgt actactgctc tcggggagac	300
	tccaactatt ggtcctacta cggaatggac gtgtggggcc agggaaccct cgtcactgtg	360
40	tcgagcgggg gaggcggttc agggggcggc ggaagcggag gcggagggtc cggcggagga	420
	ggttctcaga gcgtgctgac tcaaccgaga tccgtgtccg ggagcccggg ccagtcagtg	480
	actatctcgt gcaccgggac cagctccgac gtgggagggt acaactacgt gtcgtggtac	540
	cagcagcacc ccggagaggc gccaaagttg attatctacg acgccgataa gcgcccttcg	600
	ggaatctcca accggttctc ctccgggaag tccggcaaca ctgcctccct gaccatcagc	660
45	ggacttcaag tggaggacga agcggattac tactgctgtt catacgccgg cggatcgacc	720
	tgggtgttcg gcggtggtac caaggtcaca gtgctg	756
	<210> 384	
	<211> 849	

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

5 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 384

```

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg      60
ccccaaagtcc aactcgtcca gtccggtgca gaagtcaaga aacccgagc ttccgtgaaa      120
10 gtgtcctgca aggcctcggg ttacaccttc acctcctacg acattaactg ggtgcgccag      180
gccactgggc agggactgga atggatgggc tggatgaacc ctaactcggg caacaccggc      240
tatgcccaga agtttcaggg acgcgtgacg atgacccgga atacctccat ctcaaccgcc      300
tacatggaac tgagcagcct gaggtccgag gatactgcag tgtactactg cgctcgggga      360
gactccaact attggtccta ctacggaatg gacgtgtggg gccagggaac cctcgtcact      420
15 gtgtcgagcg ggggaggcgg ttcagggggc ggcggaagcg gaggcggagg gtccggcgga      480
ggagggttctc agagcgtgct gactcaaccg agatccgtgt ccgggagccc gggccagtca      540
gtgactatct cgtgcaccgg gaccagctcc gacgtgggag ggtacaacta cgtgtcgtgg      600
taccagcagc accccggaga ggcgccaaag ttgattatct acgacgccga taagcgccct      660
tcgggaatct ccaaccgggt ctctccggg aagtccggca aactgcctc cctgaccatc      720
20 agcggacttc aagtggagga cgaagcggat tactactgct gttcatacgc cggcggatcg      780
acctgggtgt tcggcgggtg taccaagggt acagtgtctg gatcgcacca ccatcaccat      840
catcatcac                                         849

```

<210> 385

<211> 283

25 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

30 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 385

```

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

```

RU 2752918 C2

	130		135		140												
	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	
	145				150					155						160	
	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Thr	Gln	Pro	Arg	Ser	Val	Ser	Gly	Ser	
5				165					170						175		
	Pro	Gly	Gln	Ser	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Asp	Val	
				180					185						190		
	Gly	Gly	Tyr	Asn	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	His	Pro	Gly	Glu	Ala	
			195					200					205				
10	Pro	Lys	Leu	Ile	Ile	Tyr	Asp	Ala	Asp	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Ser	
	210						215					220					
	Asn	Arg	Phe	Ser	Ser	Gly	Lys	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	
	225					230				235						240	
	Ser	Gly	Leu	Gln	Val	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Cys	Ser	Tyr	
15				245					250						255		
	Ala	Gly	Gly	Ser	Thr	Trp	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	
				260					265						270		
	Leu	Gly	Ser	His	His	His	His	His	His	His	His	His	His	His	His	His	
			275						280								
20	<210>	386															
	<211>	496															
	<212>	ПРТ															
	<213>	Искусственная последовательность															
	<220>																
25	<221>	источник															
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"															
	<400>	386															
	Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu	
30	1			5					10					15			
	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	
			20						25					30			
	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	
			35					40						45			
35	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	Asp	Ile	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Thr	Gly	Gln	
	50						55						60				
	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Trp	Met	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Asn	Thr	Gly	
	65					70				75						80	
	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asn	Thr	Ser	
40				85					90						95		
	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	
			100						105					110			
	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Asp	Ser	Asn	Tyr	Trp	Ser	Tyr	Tyr	
			115						120					125			
45	Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	
	130						135						140				
	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	
	145					150					155					160	

RU 2752918 C2

	Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser	
	165	170 175
	Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val	
	180	185 190
5	Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Glu Ala	
	195	200 205
	Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Ala Asp Lys Arg Pro Ser Gly Ile Ser	
	210	215 220
	Asn Arg Phe Ser Ser Gly Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile	
10	225	230 235 240
	Ser Gly Leu Gln Val Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr	
	245	250 255
	Ala Gly Gly Ser Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val	
	260	265 270
15	Leu Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile	
	275	280 285
	Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala	
	290	295 300
	Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr	
20	305	310 315 320
	Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu	
	325	330 335
	Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile	
	340	345 350
25	Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp	
	355	360 365
	Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu	
	370	375 380
	Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly	
30	385	390 395 400
	Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr	
	405	410 415
	Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys	
	420	425 430
35	Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys	
	435	440 445
	Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg	
	450	455 460
	Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala	
40	465	470 475 480
	Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg	
	485	490 495
	<210> 387	
	<211> 1488	
45	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<221> источник	

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 387

```

5  atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg      60
   ccccaagtcc aactcgtcca gtccggtgca gaagtcaaga aacccgagc ttccgtgaaa      120
   gtgtcctgca aggcctcggg ttacaccttc acctcctacg acattaactg ggtgcgccag      180
   gccactgggc agggactgga atggatgggc tggatgaacc ctaactcggg caacaccggc      240
   tatgcccaga agtttcaggg acgcgtgacg atgaccggga atacctccat ctcaaccgcc      300
   tacatggaac tgagcagcct gaggtccgag gatactgcag tgtactactg cgctcgggga      360
10  gactccaact attggtccta ctacggaatg gacgtgtggg gccagggaac ctcgtcact      420
   gtgtcgagcg ggggagggcg ttcagggggc ggcggaagcg gaggcggagg gtccggcgga      480
   ggaggttctc agagcgtgct gactcaaccg agatccgtgt ccgggagccc gggccagtca      540
   gtgactatct cgtgcaccgg gaccagctcc gacgtgggag ggtacaacta cgtgtcgtgg      600
   taccagcagc accccggaga ggcgcaaaag ttgattatct acgacgccga taagcgccct      660
15  tcgggaatct ccaaccgggt ctctccggg aagtccggca aactgcctc cctgaccatc      720
   agcggacttc aagtggagga cgaagcggat tactactgct gttcatacgc cggcggatcg      780
   acctgggtgt tcggcgggtg taccaagggt acagtgtgta ccactacccc agcaccgagg      840
   ccaccacccc cggtcctac catcgctcc cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt      900
   agaccgcgag ctggtggggc cgtgcatacc cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac      960
20  atttgggccc ctctggctgg tacttgccgg gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt     1020
   tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg tacatcttta agcaaccctt catgaggcct     1080
   gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc     1140
   ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc agcgcagatg ctccagccta caagcagggg     1200
   cagaaccagc tctacaacga actcaatctt ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac     1260
25  aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc gggaagccgc gcagaaagaa tccccaaag     1320
   ggctgtgata acgagctcca aaaggataag atggcagaag cctatagcga gattggtatg     1380
   aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac gacggactgt accagggact cagcaccgcc     1440
   accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg caggccctgc cgcctcgg     1488

```

<210> 388

30 <211> 247

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

35 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 388

```

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

```

RU 2752918 C2

		85		90		95	
		Ala Ser Phe Ser Ser Ser Asp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr					
		100		105		110	
		Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser					
5		115		120		125	
		Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln					
		130		135		140	
		Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser					
		145		150		155	
10		Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln					
		165		170		175	
		Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Arg					
		180		185		190	
		Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu					
15		195		200		205	
		Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr					
		210		215		220	
		Phe Cys Gln Gln Tyr His Thr Trp Pro Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly					
		225		230		235	
20		Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr					
		245					
		<210> 389					
		<211> 741					
		<212> ДНК					
25		<213> Искусственная последовательность					
		<220>					
		<221> источник					
		<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"					
30		<400> 389					
		caagtccaac tcgtccagtc cgggtgcagaa gtcaagaaac caggagcttc agtgaaagtg				60	
		tcgtgcaagg cctccgggta taccttcaact tcctacggca ttagctgggt gcggcaggcc				120	
		cccggccaag ggctggagtg gatgggctgg atcagcgcct acaacggaaa caccaactac				180	
		gcccagaagc tgcagggacg cgtgaccatg accactgaca cctccacttc gaccgcgtac				240	
35		atggagctca gatcactgcg ctccgacgat accgccgtgt actactgcg ctccttctcc				300	
		tcctccgact cctacgacta ctggggacag gggactctgg tcaactgtgtc gtccggcggc				360	
		ggcggaagcg gtggcgaggg cagcgggtgga ggcggttcgg gaggaggagg gtccgaaatc				420	
		gtgctgaccc agtcccccg caccctttcc gtgagcccg gggaacgggc caccctgtct				480	
		tgcgcgcgt cacaaagcgt gacttcgaac ctggcctggt accagcagaa gccggggcag				540	
40		gccccgagat tgctcatcta tgccgcgagc accagggcaa ccggaattcc tgcccggttt				600	
		tccggttccg ggtcgggcac tgagttcacc ctgacaatca gctcaatgca gtccgaggat				660	
		ttcgtgtgt acttctgtca acagtaccac acctggcctc ccctgacgtt cggaggcgga				720	
		accaaggtcg aaatcaagac c				741	
		<210> 390					
45		<211> 834					
		<212> ДНК					
		<213> Искусственная последовательность					
		<220>					

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 390

```

5  atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg      60
   ccccaagtcc aactcgtcca gtccgggtgca gaagtcaaga aaccaggagc ttcagtgaaa      120
   gtgtcgtgca aggcctccgg gtataccttc acttcctacg gcattagctg ggtgcggcag      180
   gcccccggcc aagggtgga gtggatgggc tggatcagcg cctacaacgg aaacaccaac      240
   tacgcccaga agctgcaggg acgcgtgacc atgaccactg acacctccac ttcgaccgcg      300
10  tacatggagc tcagatcact gcgctccgac gataccgccg tgtactactg cgctccttc      360
   tcctcctccg actcctacga ctactgggga caggggactc tggtcactgt gtcgtccggc      420
   ggcggcgga ggcgtggcgg aggcagcggg ggaggcgggt cgggaggagg aggggtccgaa      480
   atcgtgctga cccagtcccc cgctaccctt tccgtgagcc cgggggaacg ggccaccctg      540
   tcttgccgcg cgtcacaaag cgtgacttcg aacctggcct ggtaccagca gaagccgggg      600
15  caggccccga gattgctcat ctatgccgcg agcaccaggg caaccggaat tcctgcccg      660
   ttttccgggt cggggtcggg cactgagttc accctgacaa tcagctcaat gcagtcgag      720
   gatttcgctg tgtacttctg tcaacagtac cacacctggc ctcccctgac gttcggaggc      780
   ggaaccaagg tcgaaatcaa gaccggatcg caccaccatc accatcatca tcac          834

```

<210> 391

20 <211> 278

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 391

```

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1           5           10          15
30  His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
     20           25           30
Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
     35           40           45
Thr Phe Thr Ser Tyr Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
35     50           55           60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn
65           70           75           80
Tyr Ala Gln Lys Leu Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser
     85           90           95
40  Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr
     100          105          110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Phe Ser Ser Ser Asp Ser Tyr Asp Tyr
     115          120          125
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
45     130          135          140
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
145          150          155          160
Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu

```

RU 2752918 C2

					165						170					175				
					Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Thr	Ser	Asn	Leu
					180						185						190			
					Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr
5					195						200						205			
					Ala	Ala	Ser	Thr	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
					210						215						220			
					Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Met	Gln	Ser	Glu
					225						230						235			240
10					Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Tyr	His	Thr	Trp	Pro	Pro	Leu
					245									250					255	
					Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Gly	Ser	His	His
					260								265						270	
					His	His	His	His	His	His										
15					275															
					<210>															392
					<211>															490
					<212>															ПРТ
					<213>															Искусственная последовательность
20					<220>															
					<221>															источник
					<223>															/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"
					<400>															392
25					Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu
					1				5					10					15	
					His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val
					20								25					30		
					Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr
30					35							40						45		
					Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	Gly	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln
					50						55					60				
					Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Trp	Ile	Ser	Ala	Tyr	Asn	Gly	Asn	Thr	Asn
					65						70				75				80	
35					Tyr	Ala	Gln	Lys	Leu	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser
					85									90				95		
					Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr
					100								105					110		
					Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ser	Phe	Ser	Ser	Ser	Asp	Ser	Tyr	Asp	Tyr
40					115								120					125		
					Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
					130							135					140			
					Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu
					145						150				155				160	
45					Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Val	Ser	Pro	Gly	Glu
					165									170				175		
					Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Thr	Ser	Asn	Leu
					180									185				190		

RU 2 752 918 C2

Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr
195						200						205			
Ala	Ala	Ser	Thr	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
210						215						220			
Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Met	Gln	Ser	Glu
225						230						235			
Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Tyr	His	Thr	Trp	Pro	Pro	Leu
245						250						255			
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala
260						265						270			
Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser
275						280						285			
Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr
290						295						300			
Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala
305						310						315			
Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys
325						330						335			
Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met
340						345						350			
Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe
355						360						365			
Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg
370						375						380			
Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn
385						390						395			
Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg
405						410						415			
Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro
420						425						430			
Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala
435						440						445			
Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His
450						455						460			
Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp
465						470						475			
Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg						
485						490									

<211> 1470

<213> Искусственная последовательность

<221> ИСТОЧНИК

<400> 393

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg

	ccccaaagtcc aactcgtcca gtccggtgca gaagtcaaga aaccaggagc ttcagtga	120
	gtgtcgtgca aggcctcccg gtataccttc acttcctacg gcattagctg ggtgcggcag	180
	gcccccgcc aagggtgga gtggatgggc tggatcagcg cctacaacgg aaacaccaac	240
	tacgcccaga agctgcaggg acgcgtgacc atgaccactg acacctccac ttcgaccg	300
5	tacatggagc tcagatcact gcgctccgac gataccgccg tgtactactg cgcctccttc	360
	tcctcctccg actcctacga ctactgggga caggggactc tggtcactgt gtcgtccggc	420
	ggcggcgga gcggtggcgg aggcagcggg ggaggcggtt cgggaggagg agggtcgaa	480
	atcgtgctga cccagtcctc cgctaccctt tccgtgagcc cgggggaacg ggccaccctg	540
	tcttgccgcg cgtcacaaag cgtgacttcg aacctggcct ggtaccagca gaagccgggg	600
10	caggccccga gattgctcat ctatgccgcg agcaccaggg caaccggaat tcctgcccg	660
	ttttccgggtt ccgggtcggg cactgagttc accctgacaa tcagctcaat gcagtcagg	720
	gatttcgctg tgtacttctg tcaacagtac cacacctggc ctcccctgac gttcgaggc	780
	ggaaccaagg tcgaaatcaa gaccactacc ccagcaccga ggccaccac cccggctcct	840
	accatcgctt cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagaccgc agctgggtgg	900
15	gccgtgcata cccgggggtct tgacttcgcc tgcgatattc acatttgggc ccctctggct	960
	ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg	1020
	aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag	1080
	gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgca actgcgctg	1140
	aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac	1200
20	gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac	1260
	ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaaag aatccccaaag agggcctgta caacgagctc	1320
	caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga	1380
	ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac	1440
	gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg	1470
25	<210> 394	
	<211> 254	
	<212> ПРТ	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
30	<221> источник	
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"	
	<400> 394	
	Gln Val Asn Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln	
35	1 5 10 15	
	Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Asn Thr Phe	
	20 25 30	
	Gly Met Ser Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu	
	35 40 45	
40	Trp Leu Ala Leu Ile Asp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser	
	50 55 60	
	Leu Arg Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ala Lys Asn Gln Val	
	65 70 75 80	
	Val Leu Arg Met Thr Asn Met Asp Pro Met Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr	
45	85 90 95	
	Cys Ala Arg Ile Tyr Gly Gly Asp Arg Thr Asn Thr Gln Ala Pro Tyr	
	100 105 110	
	Phe Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly	

RU 2 752 918 C2

[illegible]

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
 ccccaagtca acctcagaga atcaggctcct gccctcgtca aacctacca gaccctcacc 120
 ttgacctgta ccttctccgg gttctcgctg aacaccttcg ggatgtccgt gagctggatt 180
 aggcagcccc cgggaaaggc cctggagtgg ctggccctga tcgattggga tgacgacaag 240
 5 tactactcca cctcactccg cactcgcttg accatctcaa aggacactgc caagaaccaa 300
 gtggtgctgc ggatgactaa catggacccg atggacaccg ccacctatta ctgcgcccgg 360
 atctacggag gcgacagaac caacactcag gccccctact tcttcgatct gtggggacag 420
 ggcaactcttg tgaccgtgtc ctcgggcgga ggaggtccg gtggaggggg atcaggagga 480
 ggcggcagcg acgtcgtgat gactcaatcc ccgctgtcct tgcctgtgac ccctggcgaa 540
 10 cccgctcca ttagctgccg gagcagccag tccctcctgc actcgaacgg atacaactac 600
 ctggattggt atctgcagaa gcccggccag tccccacaac tcctgatcta cctgggctct 660
 aatcgggcat ccgggtccc ggatcgcttc agcgggttcg gctcgggtac cgacttcacg 720
 ctgaagattt ccagggtgga agctgaggac gtgggagtgt actactgcat gcaggcgctt 780
 cagactccat ggacatttgg acaggggacc aagctggaga tcaagggatc gcaccacat 840
 15 caccatcatc atcac 855
 <210> 397
 <211> 285
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 20 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 397
 25 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Gln Val Asn Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu
 20 25 30
 Val Lys Pro Thr Gln Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe
 30 35 40 45
 Ser Leu Asn Thr Phe Gly Met Ser Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro
 50 55 60
 Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala Leu Ile Asp Trp Asp Asp Asp Lys
 65 70 75 80
 35 Tyr Tyr Ser Thr Ser Leu Arg Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr
 85 90 95
 Ala Lys Asn Gln Val Val Leu Arg Met Thr Asn Met Asp Pro Met Asp
 100 105 110
 Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Tyr Gly Gly Asp Arg Thr Asn
 40 115 120 125
 Thr Gln Ala Pro Tyr Phe Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 130 135 140
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 145 150 155 160
 45 Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val
 165 170 175
 Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu
 180 185 190

Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
 195 200 205
 Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
 210 215 220
 5 Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 225 230 235 240
 Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
 245 250 255
 Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
 10 260 265 270
 Glu Ile Lys Gly Ser His His His His His His His
 275 280 285
 <210> 398
 <211> 498
 15 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 20 полипептид"
 <400> 398
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Gln Val Asn Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu
 25 20 25 30
 Val Lys Pro Thr Gln Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe
 35 40 45
 Ser Leu Asn Thr Phe Gly Met Ser Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro
 50 55 60
 30 Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala Leu Ile Asp Trp Asp Asp Asp Lys
 65 70 75 80
 Tyr Tyr Ser Thr Ser Leu Arg Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr
 85 90 95
 Ala Lys Asn Gln Val Val Leu Arg Met Thr Asn Met Asp Pro Met Asp
 35 100 105 110
 Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Tyr Gly Gly Asp Arg Thr Asn
 115 120 125
 Thr Gln Ala Pro Tyr Phe Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 130 135 140
 40 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 145 150 155 160
 Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val
 165 170 175
 Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu
 45 180 185 190
 Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
 195 200 205
 Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser

RU 2752918 C2

	210		215		220														
	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr			
	225					230				235						240			
	Leu	Lys	Ile	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys			
5				245					250					255					
	Met	Gln	Ala	Leu	Gln	Thr	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu			
			260					265					270						
	Glu	Ile	Lys	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro			
		275						280					285						
10	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro			
	290					295						300							
	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp			
	305				310					315						320			
	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu			
15				325					330					335					
	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu			
		340						345					350						
	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu			
		355						360					365						
20	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys			
	370					375						380							
	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys			
	385				390					395						400			
	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu			
25				405					410					415					
	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly			
		420						425					430						
	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu			
		435						440					445						
30	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly			
	450					455						460							
	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser			
	465				470					475						480			
	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro			
35				485					490					495					
	Pro	Arg																	
	<210>	399																	
	<211>	1494																	
	<212>	ДНК																	
40	<213>	Искусственная последовательность																	
	<220>																		
	<221>	источник																	
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"																	
45	<400>	399																	
	atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg										60			
	ccccaaagtca	acctcagaga	atcaggctcct	gccctcgta	aacctaccca	gaccctcacc										120			
	ttgacctgta	ccttctccgg	gttctcgctg	aacaccttcg	ggatgtccgt	gagctggatt										180			

aggcagcccc cgggaaaggc cctggagtgg ctggccctga tgcattggga tgacgacaag 240
 tactactcca cctcactccg cactcgcctg accatctcaa aggacactgc caagaaccaa 300
 gtggtgctgc ggatgactaa catggacccg atggacaccg ccacctatta ctgcgcccgg 360
 atctacggag gcgacagaac caacactcag gccccctact tcttcgatct gtggggacag 420
 5 ggcactcttg tgaccgtgtc ctcgggcgga ggaggctccg gtggaggggg atcaggagga 480
 ggcggcagcg acgtcgtgat gactcaatcc ccgtgtcctt tgccctgtgac ccctggcgaa 540
 cccgcgtcca ttagctgccg gagcagccag tccctcctgc actcgaacgg atacaactac 600
 ctggatttgt atctgcagaa gcccggccag tccccacaac tcttgatcta cctgggctct 660
 aatcgggcat ccgggggtccc ggatcgcttc agcgggttcgg gctcgggtac cgacttcacg 720
 10 ctgaagattt ccagggtgga agctgaggac gtgggagtgt actactgcat gcaggcgctt 780
 cagactccat ggacatttgg acaggggacc aagctggaga tcaagaccac taccacagca 840
 ccgaggccac ccaccccggc tcctaccatc gcctcccagc ctctgtccct gcgtccggag 900
 gcatgtagac ccgcagctgg tggggccgtg catacccggt gtcttgactt cgcctgcgat 960
 atctacattt gggcccctct ggctgggtact tgccgggtcc tgctgctttc actcgtgatc 1020
 15 actctttact gtaagcgcgg tcggaagaag ctgctgtaca tctttaagca acccttcatg 1080
 aggctgtgc agactactca agaggaggac ggctgttcat gccggttccc agaggaggag 1140
 gaaggcggct gcgaactgcg cgtgaaattc agccgcagcg cagatgctcc agcctacaag 1200
 caggggcaga accagctcta caacgaactc aatcttggtc ggagagagga gtacgacgtg 1260
 ctggacaagc ggagaggacg ggaccagaaa atgggcggga agccgcgcag aaagaatccc 1320
 20 caagagggcc tgtacaacga gctccaaaag gataagatgg cagaagccta tagcgagatt 1380
 ggtatgaaag gggaacgcag aagaggcaaa ggccacgacg gactgtacca gggactcagc 1440
 accgccacca aggacaccta tgacgctctt cacatgcagg ccctgccgcc tcgg 1494
 <210> 400
 <211> 248
 25 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 30 полипептид"
 <400> 400
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Ala Ser Ile Thr Ser Arg
 35 20 25 30
 His Trp Trp Asn Trp Val Arg His Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45
 Ile Gly Gln Ile Tyr His Ser Gly Thr Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60
 40 Gly Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Ile Ser
 65 70 75 80
 Leu Glu Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Arg Asp Tyr Leu Glu Leu Ala Thr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
 45 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser

RU 2752918 C2

	130	135	140	
	Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys			
	145	150	155	160
	Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asp Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp			
5	165	170	175	
	Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu			
	180	185	190	
	Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly			
	195	200	205	
10	Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Gln Ile Ser Gly Val Glu Thr Glu Asp			
	210	215	220	
	Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Gln Ser Phe Gly			
	225	230	235	240
	Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
15	245			
	<210> 401			
	<211> 744			
	<212> ДНК			
	<213> Искусственная последовательность			
20	<220>			
	<221> источник			
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"			
	<400> 401			
25	caagtgcagc ttcaagaatc aggacctggc ctctgcaaac cctccggtac cctctccctc			60
	acctgtgccg tgtccggggc atctatcacc tcccgccact ggtggaactg ggtcagacac			120
	tccccgggaa agggattgga gtggattggc cagatctacc attccggcac cactacttac			180
	aaccggtccc tgggctcccg cgctactatc tccgtggaca agtccaagaa tcagattagc			240
	ctggagctgc ggtccgtgac cgctgccgat accgcgacct attactgctg gcgggactac			300
30	ctggagctcg ccacgtacta cggaatggac gtctgggggc agggcactac cgtgaccgtg			360
	tcaagcgggg ggggcggatc gggtggtgga ggatcgggag gaggagggtc ggaaatcgtg			420
	ctgactcagt cccccctgtc gctgcctgtg actcctgggg aaccagcctc aattagctgc			480
	cgctcgagcc agtccctgct gtattccgac ggatacaact acctggattg gtaccttcaa			540
	aagcccggcc agagcccgca gctgctgata tacctggggt caaacagggc ctccggcgtg			600
35	ccggatcggt tctcgggaag cggtagcggg acagacttca ccctgcaaat cagcggagtg			660
	gaaactgagg acgtgggcgt gtactactgc atgcaggcgt tgcagacca gtcctttgga			720
	caaggcacca agctcgaaat caag			744
	<210> 402			
	<211> 837			
40	<212> ДНК			
	<213> Искусственная последовательность			
	<220>			
	<221> источник			
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"			
45	<400> 402			
	atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg			60
	ccccaaagtgc agcttcaaga atcaggacct ggcctcgta aaccctccgg taccctctcc			120

ctcacctgtg ccgtgtccgg ggcattctatc acctcccgcc actggtggaa ctgggtcaga 180
 cactccccgg gaaaggggatt ggagtggatt ggccagatct accattccgg caccactact 240
 tacaaccogt ccctgggctc ccgcgtcact atctccgtgg acaagtccaa gaatcagatt 300
 agcctggagc tgcgggtccgt gaccgctgcc gataccgcga cctattactg cgtgcgggac 360
 5 tacctggagc tcgccacgta ctacggaatg gacgtctggg gccagggcac taccgtgacc 420
 gtgtcaagcg gggggggcg atcgggtggg ggaggatcgg gaggaggagg gtcggaaatc 480
 gtgctgactc agtccccct gtcgtgcct gtgactcctg gggaaccagc ctcaattagc 540
 tgccgctcga gccagtcctt gctgtattcc gacggataca actacctgga ttggtacctt 600
 caaaagcccg gccagagccc gcagctgctg atctacctgg gttcaaacag ggctccggc 660
 10 gtgccggatc ggttctcggg aagcggtagc gggacagact tcacctgca aatcagcgga 720
 gtggaaactg aggacgtggg cgtgtactac tgcatgcagg cgttgcagac ccagtccttt 780
 ggacaaggca ccaagctcga aatcaaggga tcgcaccacc atcaccatca tcatcac 837
 <210> 403
 <211> 279
 15 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 20 полипептид"
 <400> 403
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
 25 20 25 30
 Val Lys Pro Ser Gly Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Ala
 35 40 45
 Ser Ile Thr Ser Arg His Trp Trp Asn Trp Val Arg His Ser Pro Gly
 50 55 60
 30 Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Gln Ile Tyr His Ser Gly Thr Thr Thr
 65 70 75 80
 Tyr Asn Pro Ser Leu Gly Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser
 85 90 95
 Lys Asn Gln Ile Ser Leu Glu Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr
 35 100 105 110
 Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Arg Asp Tyr Leu Glu Leu Ala Thr Tyr Tyr
 115 120 125
 Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
 130 135 140
 40 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Ile
 145 150 155 160
 Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro
 165 170 175
 Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asp Gly
 45 180 185 190
 Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln
 195 200 205
 Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg

RU 2752918 C2

210 215 220
 Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Gln Ile Ser Gly
 225 230 235 240
 Val Glu Thr Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln
 5 245 250 255
 Thr Gln Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Ser His
 260 265 270
 His His His His His His His
 275
 10 <210> 404
 <211> 492
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 15 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 404
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 20 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
 20 25 30
 Val Lys Pro Ser Gly Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Ala
 35 40 45
 25 Ser Ile Thr Ser Arg His Trp Trp Asn Trp Val Arg His Ser Pro Gly
 50 55 60
 Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Gln Ile Tyr His Ser Gly Thr Thr Thr
 65 70 75 80
 Tyr Asn Pro Ser Leu Gly Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser
 30 85 90 95
 Lys Asn Gln Ile Ser Leu Glu Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr
 100 105 110
 Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Arg Asp Tyr Leu Glu Leu Ala Thr Tyr Tyr
 115 120 125
 35 Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
 130 135 140
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile
 145 150 155 160
 Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro
 40 165 170 175
 Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asp Gly
 180 185 190
 Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln
 195 200 205
 45 Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg
 210 215 220
 Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Gln Ile Ser Gly
 225 230 235 240

RU 2752918 C2

	Val	Glu	Thr	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Met	Gln	Ala	Leu	Gln	
					245					250						255	
	Thr	Gln	Ser	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Thr	Thr	Thr	
					260					265						270	
5	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	
					275					280						285	
	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	
					290					295						300	
	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	
10	305					310					315					320	
	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	
					325					330						335	
	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	
					340					345						350	
15	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	
					355					360						365	
	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	
					370					375						380	
	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	
20	385					390					395					400	
	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	
					405						410					415	
	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	
					420					425						430	
25	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	
					435					440						445	
	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	
					450					455						460	
	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	
30	465					470					475					480	
	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg					
					485						490						
	<210> 405																
	<211> 1476																
35	<212> ДНК																
	<213> Искусственная последовательность																
	<220>																
	<221> источник																
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический																
40	полинуклеотид"																
	<400> 405																
	atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg											60
	ccccaagtgc	agcttcaaga	atcaggacct	ggcctcgta	aaccctccgg	taccctctcc											120
	ctcacctgtg	ccgtgtccgg	ggcatctatc	acctcccgcc	actggtggaa	ctgggtcaga											180
45	cactccccgg	gaaagggatt	ggagtggatt	ggccagatct	accattccgg	caccactact											240
	tacaaccctg	ccctgggctc	ccgcgtcact	atctccgtgg	acaagtccaa	gaatcagatt											300
	agcctggagc	tgcgggtccg	gaccgctgcc	gataccgcga	cctattactg	cgtagcggac											360
	tacctggagc	tcgccacgta	ctacggaatg	gacgtctggg	gccagggcac	taccgtgacc											420

gtgtcaagcg gggggggcg atcgggtggt ggaggatcgg gaggaggagg gtcggaaatc 480
gtgctgactc agtccccct gtcgctgcct gtgactcctg gggaaccagc ctcaattagc 540
tgccgctcga gccagtccct gctgtattcc gacggataca actacctgga ttggtacctt 600
caaaagccccg gccagagccc gcagctgctg atctacctgg gttcaaacag ggcctccggc 660
5 gtgccggatc ggttctcggg aagcggtagc gggacagact tcaccctgca aatcagcgga 720
gtggaaactg aggacgtggg cgtgtactac tgcatgcagg cgttgacagc ccagtccttt 780
ggacaaggca ccaagctcga aatcaagacc actaccacag caccgaggcc acccaccctg 840
gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcattgtag accgcagct 900
gggtggggccg tgcatacccg gggctctgac ttcgcctgcg atatctacat ttggggccct 960
10 ctggctggta cttgcggggg cctgctgctt tcaactcgtga tcaactcttta ctgtaagcgc 1020
ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080
caagaggagg acggtgttcc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140
cgcgatgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctaca agcaggggca gaaccagctc 1200
tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gactacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260
15 cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320
gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380
agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440
tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476
<210> 406
20 <211> 247
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 406
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
30 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
35 50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
40 Ala Arg Asp Leu Ala Ala Ala Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Ser Glu Leu Thr
45 130 135 140
Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr
145 150 155 160
Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Phe Thr Ser Trp Tyr His Gln

		165		170		175										
	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Val	Leu	Val	Ile	Tyr	Gly	Asn	Asn	Asn	Arg
			180					185						190		
	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Gly	Asn	Thr
5			195					200						205		
	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Thr	Gly	Ala	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Gly	Asp	Tyr
			210					215					220			
	Tyr	Cys	Asp	Ser	Arg	Asp	Ser	Ser	Gly	Asp	His	Leu	Val	Phe	Gly	Gly
	225					230					235					240
10	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu									
				245												
	<210>	407														
	<211>	741														
	<212>	ДНК														
15	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
	<221>	источник														
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"														
20	<400>	407														
	caagtccaac	tcgtccagtc	cggtgcagaa	gtcaagaaac	caggagcttc	agtgaagtg										60
	tcgtgcaagg	cctccggcta	taccttcacc	tcctactaca	tgcaactggg	gcgccaggcc										120
	ccgggccagg	gactggagtg	gatgggaatt	atcaaccctt	cgggcggctc	caactagctac										180
	gccccaaaagt	ttcaggggag	agtgaccatg	actcgggaca	cctcaacctc	gaccgtgtac										240
25	atggaactgt	cgtcactgcg	gtccgaggac	accgccgtgt	actactgctc	gcgcgacttg										300
	gccgccgctg	ggaattacta	ctactacgga	atggatgtct	ggggacaggg	aaccactgtg										360
	actgtgtcgt	ctggtgggtg	tggaagcggg	ggaggaggtt	cgggcggcgg	cggaagctcc										420
	tccgaactga	cccaggaccc	tgccgtgtcc	gtggcccttg	gacagaccgc	aaggatcacg										480
	tgtcagggag	acagcctccg	ctcctacttc	acatcctggt	atcatcagaa	gcccgccag										540
30	gctccggtgc	tggtcatcta	cggaacaac	aacagaccgt	ccgggattcc	cgaccggttc										600
	agcggctcct	catccggcaa	caccgcctcc	ctgaccatca	ccggcgccca	ggccgaggac										660
	gagggagatt	actactgcga	ctcccgggat	agcagcggcg	atcacctcgt	gttcggggga										720
	gggactaagc	ttactgtgct	g													741
	<210>	408														
35	<211>	834														
	<212>	ДНК														
	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
	<221>	источник														
40	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"														
	<400>	408														
	atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgtgtgct	ccgtgtggctc	ttctgtctca	cgccgctcgg										60
	ccccaaagtcc	aactcgtcca	gtccgggtgca	gaagtcaaga	aaccaggagc	ttcagtgaag										120
45	gtgtcgtgca	aggcctccgg	ctataccttc	acctcctact	acatgcactg	ggtgcgccag										180
	gccccggggcc	agggactgga	gtggatggga	attatcaacc	cttcggggcg	ctccactagc										240
	tacgccccaaa	agtttcaggg	gagagtgacc	atgactcggg	acacctcaac	ctcgaccgtg										300
	tacatggaac	tgctgtcact	gcgggtccgag	gacaccgccc	tgtactactg	cgcgcgcgac										360

ttggccgccc cggggaatta ctactactac ggaatggatg tctggggaca gggaaccact 420
 gtgactgtgt cgtctggtgg tgggtggaagc gggggaggag gttcgggcgg cggcggaagc 480
 tcctccgaac tgaccagga ccctgcggtg tccgtggccc tgggacagac cgcaaggatc 540
 acgtgtcagg gagacagcct ccgctcctac ttcacatcct ggtatcatca gaagcccggc 600
 5 caggctccgg tgctggtcat ctacggaaac aacaacagac cgtccgggat tcccgaccgg 660
 ttcagcggct cctcatccgg caacaccgcc tccctgacca tcaccggcgc ccaggccgag 720
 gacgagggag attactactg cgactcccgg gatagcagcg gcgatcacct cgtgttcggg 780
 ggagggacta agcttactgt gctgggatcg caccaccatc accatcatca tcac 834
 <210> 409
 10 <211> 278
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 15 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 409
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 20 His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
 20 25 30
 Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
 35 40 45
 Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
 25 50 55 60
 Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser
 65 70 75 80
 Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser
 85 90 95
 30 Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
 100 105 110
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Leu Ala Ala Ala Gly Asn Tyr Tyr
 115 120 125
 Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 35 130 135 140
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 145 150 155 160
 Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
 165 170 175
 40 Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Phe Thr
 180 185 190
 Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
 195 200 205
 Gly Asn Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 45 210 215 220
 Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
 225 230 235 240
 Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Asp Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asp His

245 250 255
 Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser His His
 260 265 270
 His His His His His His
 5 275
 <210> 410
 <211> 491
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 10 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 410
 15 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
 20 20 25 30
 Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
 20 35 40 45
 Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
 50 55 60
 Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser
 65 70 75 80
 25 Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser
 85 90 95
 Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
 100 105 110
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Leu Ala Ala Ala Gly Asn Tyr Tyr
 30 115 120 125
 Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 130 135 140
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 145 150 155 160
 35 Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
 165 170 175
 Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Phe Thr
 180 185 190
 Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
 40 195 200 205
 Gly Asn Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 210 215 220
 Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
 225 230 235 240
 45 Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Asp Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asp His
 245 250 255
 Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Thr Thr Pro
 260 265 270

RU 2752918 C2

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
275 280 285
Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
290 295 300
5 Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
305 310 315 320
Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
325 330 335
Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
10 340 345 350
Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
355 360 365
Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
370 375 380
15 Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
385 390 395 400
Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
405 410 415
Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
20 420 425 430
Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
435 440 445
Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
450 455 460
25 His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
465 470 475 480
Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490
<210> 411
30 <211> 1473
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
35 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полинуклеотид"
<400> 411
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
ccccaaagtcc aactcgtcca gtccggtgca gaagtcaaga aaccaggagc ttcagtgaaa 120
40 gtgtcgtgca aggcctccgg ctataccttc acctcctact acatgcactg ggtgcgccag 180
gccccggggcc agggactgga gtggatggga attatcaacc cttcggggcgg ctccactagc 240
tacgccccaaa agtttcaggg gagagtgacc atgactcggg acacctcaac ctcgaccgtg 300
tacatggaac tgtcgtcact gcggtccgag gacaccgccg tgtactactg cgcgcgcgac 360
ttggccgccc cggggaatta ctactactac ggaatggatg tctggggaca gggaaccact 420
45 gtgactgtgt cgtctggtgg tgggtggaagc gggggaggag gttcggggcgg cggcggaagc 480
tcctccgaac tgacccagga ccctgcggtg tccgtggccc tgggacagac cgcaaggatc 540
acgtgtcagg gagacagcct ccgctcctac ttcacatcct ggtatcatca gaagcccggc 600
caggctccgg tgctggtcat ctacggaaac aacaacagac cgtccgggat tcccgaccgg 660

ttcagcgggt cctcatccgg caacaccgcc tccctgacca tcaccggcgc ccaggccgag 720
gacgagggag attactactg cgactcccg gatagcagcg gcgatcacct cgtgttcggg 780
ggagggacta agcttactgt gctgaccact accccagcac cgaggccacc caccgccggt 840
cctaccatcg cctcccagcc tctgtccctg cgtccggagg catgtagacc cgcagctggt 900
5 ggggccgtgc ataccggggg tcttgacttc gcctgcgata tctacatttg ggcccctctg 960
gctgggtactt gcgggggtcct gctgctttca ctcgtgatca ctctttactg taagcgcggt 1020
cggaagaagc tgctgtacat ctttaagcaa cccttcatga ggcctgtgca gactactcaa 1080
gaggaggacg gctgttcatg ccggttccca gaggaggagg aaggcggtg cgaactgcgc 1140
gtgaaattca gccgcagcgc agatgctcca gcctacaagc aggggcagaa ccagctctac 1200
10 aacgaactca atcttggtcg gagagaggag tacgacgtgc tggacaagcg gagaggacgg 1260
gacccagaaa tgggcgggaa gccgcgcaga aagaatcccc aagagggcct gtacaacgag 1320
ctccaaaagg ataagatggc agaagcctat agcgagattg gtatgaaagg ggaacgcaga 1380
agaggcaaag gccacgacgg actgtaccag ggactcagca ccgccacca ggacacctat 1440
gacgtctttc acatgcaggc cctgccgcct cgg 1473
15 <210> 412
<211> 246
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
20 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 412
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
25 1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
30 Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
35 85 90 95
Ala Arg Asp Asp Asp Phe Trp Ser Gly Ser Gly Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
40 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp
130 135 140
Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln
145 150 155 160
Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
45 165 170 175
Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser
180 185 190
Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser

RU 2752918 C2

	195	200	205
	Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys		
	210	215	220
	Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Pro Val Val Phe Gly Gly Gly		
5	225	230	235 240
	Thr Lys Leu Thr Val Leu		
	245		
	<210> 413		
	<211> 738		
10	<212> ДНК		
	<213> Искусственная последовательность		
	<220>		
	<221> источник		
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический		
15	полинуклеотид"		
	<400> 413		
	caagtccaac tcgtccaatc cgggtgcagaa gtcaagaaac ctggagcttc cgtgaaagtg	60	
	tcctgcaagg cgtcaggcta cacctttacg tcctactaca tgactgggt cgcacaggcc	120	
	ccgggccagg gcttgaggat gatgggaatc attaacccca gcggcggcag cactagctat	180	
20	gcccagaagt tccagggtcg ggtcaccatg actagagaca catccacctc caccgtgtac	240	
	atggaactga gctccctgcg gtccgaggat accgcggtgt actactgcg cgcgatgac	300	
	gacttctggt ccggctcggg ggcattcgac atctggggac agggcaccac cgtgactgtg	360	
	tcctccggcg gtggaggatc ggggtggcgga ggaagcggtg gaggcggatc ttctgccgaa	420	
	ctgactcagg accctgccgt gtcggtggcc ctgggacaga ctgtgcgcat cacctgtcaa	480	
25	ggagatagcc tgaggctgta ctatgcctcc tggtagcagc agaagcccgg acaggccccg	540	
	gtgcttgtga tctacgggaa gaacaacaga ccgtcaggga ttccagaccg gttcagcggg	600	
	tcacccagcg ggaataccgc ttccctcact atcaccggag cccaggcgga ggacgaggcc	660	
	gattactact gcaactcgcg ggactcatcc ggcaaccatc ccgtggtgtt cggagggggc	720	
	actaagctga ccgtgctg	738	
30	<210> 414		
	<211> 831		
	<212> ДНК		
	<213> Искусственная последовательность		
	<220>		
35	<221> источник		
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический		
	полинуклеотид"		
	<400> 414		
	atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgtgggtc ttctgctcca cgcgctcgg	60	
40	ccccaaagtcc aactcgtcca atccggtgca gaagtcaaga aacctggagc ttccgtgaaa	120	
	gtgtcctgca aggcgtcagg ctacaccttt acgtcctact acatgcactg ggtccgccag	180	
	gccccggggc agggcttgga gtggatggga atcattaacc ccagcggcgg cagcactagc	240	
	tatgcccaga agttccaggg tcgggtcacc atgactagag acacatccac ctccaccgtg	300	
	tacatggaac tgagctccct gcgggtccgag gataccgcgg tgtactactg cgcgcgcat	360	
45	gacgacttct ggtccggctc gggggcattc gacatctggg gacagggcac caccgtgact	420	
	gtgtcctccg gcgggtggagg atcgggtggc ggaggaagcg gtggaggcgg atcttcgtcc	480	
	gaactgactc aggaccctgc cgtgtcggtg gccctgggac agactgtgcg catcacctgt	540	
	caaggagata gcctgaggtc gtactatgcc tcctggtacc agcagaagcc cggacaggcc	600	

ccggtgcttg tgatctacgg gaagaacaac agaccgtcag ggattccaga ccggttcagc 660
gggtcatcca gcgggaatac cgcttccctc actatcacgg gagcccaggc ggaggacgag 720
gccgattact actgcaactc gcgggactca tccggcaacc atcccgtggt gttcggaggg 780
ggcactaagc tgaccgtgct gggatcgcac caccatcacc atcatcatca c 831

5 <210> 415
<211> 277
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>

10 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 415

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

30 Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Ser
145 150 155 160
Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val
35 165 170 175
Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp
180 185 190
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Lys
195 200 205

40 Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser
210 215 220
Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu
225 230 235 240
Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Pro Val
45 245 250 255
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser His His His
260 265 270
His His His His His

275

<210> 416

<211> 490

<212> ПРТ

5 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

10 <400> 416

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val

20 25 30

15 Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser

20 65 70 75 80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser

85 90 95

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

100 105 110

25 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asp Asp Phe Trp Ser Gly Ser Gly

115 120 125

Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Ser

30 145 150 155 160

Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val

165 170 175

Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp

180 185 190

35 Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Lys

195 200 205

Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser

210 215 220

Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu

40 225 230 235 240

Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Pro Val

245 250 255

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Thr Thr Pro Ala

260 265 270

45 Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser

275 280 285

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr

290 295 300

	Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala	
	305 310 315 320	
	Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys	
	325 330 335	
5	Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met	
	340 345 350	
	Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe	
	355 360 365	
	Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg	
10	370 375 380	
	Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn	
	385 390 395 400	
	Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg	
	405 410 415	
15	Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro	
	420 425 430	
	Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala	
	435 440 445	
	Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His	
20	450 455 460	
	Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp	
	465 470 475 480	
	Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg	
	485 490	
25	<210> 417	
	<211> 1470	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
30	<221> источник	
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"	
	<400> 417	
	atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg	60
35	ccccaaagtcc aactcgtcca atccgggtgca gaagtcaaga aacctggagc ttccgtgaaa	120
	gtgtccttgca aggcgtcagg ctacaccttt acgtcctact acatgcaactg ggtccgccag	180
	gccccggggcc agggccttgga gtggatggga atcattaacc ccagcggcgg cagcactagc	240
	tatgcccaga agttccaggg tcgggtcacc atgactagag acacatccac ctccaccgtg	300
	tacatggaac tgagctccct gcgggtccgag gataccgcgg tgtactactg cgccgcgat	360
40	gacgacttct ggtccggctc gggggcattc gacatctggg gacagggcac caccgtgact	420
	gtgtcctccg gcgggtggagg atcgggtggc ggaggaagcg gtggaggcgg atcttcgtcc	480
	gaactgactc aggaccctgc cgtgtcgggtg gccctgggac agactgtgcg catcacctgt	540
	caaggagata gcctgaggtc gtactatgcc tcctgggtacc agcagaagcc cggacaggcc	600
	ccgggtgcttg tgatctacgg gaagaacaac agaccgtcag ggattccaga ccggttcagc	660
45	gggtcatcca gcgggaatac cgcttccctc actatcaccg gagcccaggc ggaggacgag	720
	gccgattact actgcaactc gcgggactca tccggcaacc atcccgtggt gttcggaggg	780
	ggcactaagc tgaccgtgct gaccactacc ccagcaccga ggccaccac cccggctcct	840
	accatgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagaccgc agctgggtggg	900

gccgtgcata cccgggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960
 ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020
 aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080
 gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140
 5 aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcaagaacca gctctacaac 1200
 gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260
 ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320
 caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga 1380
 ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440
 10 gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470
 <210> 418
 <211> 248
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 15 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 418
 20 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 25 35 40 45
 Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 30 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Pro Glu Gly Val Ser Tyr Tyr Asp Ser Ser Val Leu Asp Tyr
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 35 115 120 125
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln
 130 135 140
 Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys
 145 150 155 160
 40 Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Lys His Val Ser Trp Tyr
 165 170 175
 Gln His His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser
 180 185 190
 Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly
 45 195 200 205
 Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala
 210 215 220
 His Tyr Tyr Cys Val Ser Tyr Arg Asn Phe Asn Ser Leu Val Phe Gly

225 230 235 240

Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

245

<210> 419

5 <211> 837

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

10 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 419

```

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg      60
ccccaaagtcc aactcgtcca gtccggtgca gaagtcaaga aacccgagc ttccgtgaaa      120
15 gtgtcctgca aggcctcggg gtataccttc acttcctact acatgcactg ggtccggcag      180
gcgccgggac agggactgga atggatgggt atcatcaacc cctcggggcg ttccactagc      240
tacgcccaga agttccaggg aagagtgacc atgaccggg acacttccac ttcgaccgtg      300
tacatggaac tgagcagcct gaggagcgag gacaccgcg tgtactactg tgcccggccc      360
gagggagtgt cctactacga ttccctccgtg ctggattact ggggacaggg aacacttgtg      420
20 accgtgtcct cgggaggagg cggaagcggg ggcggagggt ctgggggagg cggctcccag      480
tccgctctga cgcagcctgc gtccgtgtcc gggagccctg gccagagcat tactatttca      540
tgcaccggta ccagctccga cgtgggcgga tataagcacg tgtcatggta ccagcatcac      600
ccgggaaagg ccccaaagct gatgatctac gacgtgtcga acagaccgag cggggtgtca      660
aatcgctttt ccggttcaaa gtcgggcaac actgcctcac tcaccgtgtc gggcctccaa      720
25 gcggaggacg aagcccacta ctactgcgtg tcctaccgca acttcaactc cttggtgttc      780
ggcaccggca ccaaggtcac cgtcctggga tcgcaccacc atcaccatca tcatcac      837

```

<210> 420

<211> 279

<212> ПРТ

30 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

35 <400> 420

```

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

```

RU 2752918 C2

	100		105		110
	Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Glu Gly Val Ser Tyr Tyr Asp Ser				
	115		120		125
	Ser Val Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser				
5	130		135		140
	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln				
	145		150		155
	Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser				
	165		170		175
10	Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Lys				
	180		185		190
	His Val Ser Trp Tyr Gln His His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met				
	195		200		205
	Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser				
15	210		215		220
	Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln				
	225		230		235
	Ala Glu Asp Glu Ala His Tyr Tyr Cys Val Ser Tyr Arg Asn Phe Asn				
	245		250		255
20	Ser Leu Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser His				
	260		265		270
	His His His His His His His				
	275				
	<210> 421				
25	<211> 492				
	<212> ПРТ				
	<213> Искусственная последовательность				
	<220>				
	<221> источник				
30	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"				
	<400> 421				
	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu				
	1		5		10
					15
35	His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val				
	20		25		30
	Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr				
	35		40		45
	Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln				
40	50		55		60
	Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser				
	65		70		75
	Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser				
	85		90		95
45	Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr				
	100		105		110
	Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Glu Gly Val Ser Tyr Tyr Asp Ser				
	115		120		125

RU 2752918 C2

	Ser	Val	Leu	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser
	130						135				140					
	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln
	145					150					155					160
5	Ser	Ala	Leu	Thr	Gln	Pro	Ala	Ser	Val	Ser	Gly	Ser	Pro	Gly	Gln	Ser
					165					170					175	
	Ile	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Asp	Val	Gly	Gly	Tyr	Lys
				180					185					190		
	His	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	His	His	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Met
10			195				200					205				
	Ile	Tyr	Asp	Val	Ser	Asn	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser
	210					215					220					
	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Gly	Leu	Gln
	225					230					235					240
15	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	His	Tyr	Tyr	Cys	Val	Ser	Tyr	Arg	Asn	Phe	Asn
				245					250					255		
	Ser	Leu	Val	Phe	Gly	Thr	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Thr	Thr	Thr
				260					265					270		
	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro
20			275				280					285				
	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val
	290					295					300					
	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro
	305				310					315						320
25	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu
				325						330					335	
	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro
			340				345						350			
	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys
30			355				360						365			
	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe
	370					375					380					
	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu
	385				390					395						400
35	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp
				405						410					415	
	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys
			420				425						430			
	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala
40			435				440						445			
	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys
	450					455					460					
	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr
	465				470					475						480
45	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg				
				485					490							

<210> 422

<211> 1476

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

5 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 422

```

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg      60
ccccaagtcc aactcgtcca gtccggtgca gaagtcaaga aacccgagc ttccgtgaaa      120
10 gtgtcctgca aggcctcggg gtataccttc acttcctact acatgcactg ggtccggcag      180
gcgccgggac agggactgga atggatgggt atcatcaacc cctcgggcgg ttccactagc      240
tacgcccaga agttccaggg aagagtgacc atgaccggg acacttccac ttcgaccgtg      300
tacatggaac tgagcagcct gaggagcgag gacaccgccg tgtactactg tgcccgcccc      360
gagggagtgt cctactacga ttccctccgtg ctggattact ggggacaggg aacacttgtg      420
15 accgtgtcct cgggaggagg cggaagcggg ggcggagggt ctgggggagg cggctcccag      480
tccgctctga cgcagcctgc gtccgtgtcc gggagccctg gccagagcat tactatttca      540
tgaccgggta ccagctccga cgtgggcgga tataagcacg tgtcatggta ccagcatcac      600
ccgggaaagg ccccaaagct gatgatctac gacgtgtcga acagaccgag cggggtgtca      660
aatcgctttt ccggttcaaa gtcgggcaac actgcctcac tcaccgtgtc gggcctccaa      720
20 gcggaggacg aagcccacta ctactgcgtg tcctaccgca acttcaactc cttggtgttc      780
ggcaccggca ccaaggtcac cgtcctgacc actaccccag caccgaggcc acccaccgcc      840
gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcattag acccgagct      900
ggtggggccg tgcataccgc gggctttgac ttgcctgcg atatctacat ttgggccct      960
ctggctggta cttgcggggg cctgctgctt tctctcgtga tctactctta ctgtaagcgc     1020
25 ggtcgggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact     1080
caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg     1140
cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctaca agcaggggca gaaccagctc     1200
tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gactacgacg tgctggacaa gcggagagga     1260
cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac     1320
30 gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc     1380
agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc     1440
tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcggg     1476

```

<210> 423

<211> 246

35 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

40 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 423

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1           5           10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
45          20          25          30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
          35          40          45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

```

RU 2752918 C2

	50		55		60	
	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr					
	65		70		75	80
	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys					
5		85		90		95
	Ala Arg Gly Gly Tyr Gly Asp Tyr Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly					
		100		105		110
	Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly					
		115		120		125
10	Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala					
		130		135		140
	Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly					
	145		150		155	160
	Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln					
15		165		170		175
	His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg					
		180		185		190
	Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr					
		195		200		205
20	Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr					
		210		215		220
	Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Val Phe Gly Thr Gly					
	225		230		235	240
	Thr Gln Leu Thr Val Leu					
25		245				
	<210> 424					
	<211> 738					
	<212> ДНК					
	<213> Искусственная последовательность					
30	<220>					
	<221> источник					
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"					
	<400> 424					
35	caagtccaac tcgtccaatc cggtgcagaa gtcaagaaac ctggagcatc cgtgaaagtg				60	
	tcctgcaagg cgtccgggta tacgttcacc tcctactaca tgactgggt gcgccaggcc				120	
	ccgggacagg gactggaatg gatgggaatc atcaatccta gcggcggcag caccagctac				180	
	gcccagaagt ttcagggccg cgtgaccatg accagggaca ctagcacctc caccgtgtac				240	
	atggaattgt ccagcctgag agccgaggat actgctgtgt actactgcgc ccggggcgga				300	
40	tacggagatt atctggacgc cttcgacatt tggggacagg gcactactgt gaccgtgtcc				360	
	tcgggggggag gcggtctcggg gggcggcgga tcaggatcag gcggttccca gtccgcgctg				420	
	acacagccccg cttccgtgag cggttcgccc gggcagtcca tcaccatttc gtgtaccgga				480	
	acttcctccg acgtcgggtg ctacaactac gtgtcgtggt accagcaaca tccgggaaag				540	
	gccccaaagc tcatgatcta cgaggtgtcc aaccggccgt ccgggggtgtc aaaccggttc				600	
45	agcggctcaa agagcggaag caccgcctcc ctccaccatct cgggactgca ggccgaggat				660	
	gaagcgggact actactgctc gagctacact tcctcatcta ccctggtgtt cgggactggt				720	
	accagctta cgtgtctg				738	
	<210> 425					

<211> 831

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

5 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 425

```

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg      60
10 ccccaagtcc aactcgtcca atccgggtgca gaagtcaaga aacctggagc atccgtgaaa      120
gtgtcctgca aggcgtcccg gtatacgttc acctcctact acatgcactg ggtgcgccag      180
gccccgggac agggactgga atggatggga atcatcaatc ctagcggcgg cagcaccagc      240
tacgcccaga agtttcaggg ccgcgtgacc atgaccaggg aactagcac ctccaccgtg      300
tacatggaat tgtccagcct gagagccgag gatactgctg tgtactactg cgcccggggc      360
15 ggatacggag attatctgga cgccttcgac atttggggac agggcactac tgtgaccgtg      420
tcctcggggg gaggcggctc ggggggcggc ggatcaggat caggcggttc ccagtccgcg      480
ctgacacagc ccgcttccgt gagcgggttcg cccgggcagt ccatcaccat ttcgtgtacc      540
ggaacttcct ccgacgtcgg tggctacaac tacgtgtcgt ggtaccagca acatccggga      600
aaggccccaag agtcatgat ctacgaggtg tccaaccggc cgtccggggg gtcaaaccgg      660
20 ttcagcggct caaagagcgg aaacaccgcc tccctacca tctcgggact gcaggccgag      720
gatgaagcgg actactactg ctcgagctac acttcctcat ctaccctggg gttcgggact      780
ggtacccagc ttaccgtgct gggatcgcac caccatcacc atcatcatca c      831

```

<210> 426

<211> 277

25 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

30

<400> 426

```

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

```

RU 2752918 C2

	130		135		140											
	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Ala
	145					150					155					160
	Leu	Thr	Gln	Pro	Ala	Ser	Val	Ser	Gly	Ser	Pro	Gly	Gln	Ser	Ile	Thr
5					165						170					175
	Ile	Ser	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Asp	Val	Gly	Gly	Tyr	Asn	Tyr	Val
				180					185					190		
	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	His	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Met	Ile	Tyr
			195					200					205			
10	Glu	Val	Ser	Asn	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
	210					215					220					
	Lys	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln	Ala	Glu
	225				230					235						240
	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Ser	Tyr	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Leu
15				245					250					255		
	Val	Phe	Gly	Thr	Gly	Thr	Gln	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Ser	His	His	His
				260				265					270			
	His	His	His	His	His											
		275														
20	<210>	427														
	<211>	490														
	<212>	ПРТ														
	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
25	<221>	источник														
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"														
	<400>	427														
	Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu
30	1				5					10					15	
	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val
			20					25					30			
	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr
		35					40					45				
35	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln
	50					55					60					
	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Ile	Ile	Asn	Pro	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	Ser
	65				70					75						80
	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser
40				85					90					95		
	Thr	Ser	Thr	Val	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr
		100					105				110					
	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Gly	Tyr	Gly	Asp	Tyr	Leu	Asp	Ala
		115					120				125					
45	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly
	130					135				140						
	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Ala
	145				150					155						160

RU 2752918 C2

	Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr	
	165	170 175
	Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val	
	180	185 190
5	Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr	
	195	200 205
	Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser	
	210	215 220
	Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu	
10	225	230 235 240
	Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu	
	245	250 255
	Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Thr Thr Thr Pro Ala	
	260	265 270
15	Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser	
	275	280 285
	Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr	
	290	295 300
	Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala	
20	305	310 315 320
	Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys	
	325	330 335
	Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met	
	340	345 350
25	Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe	
	355	360 365
	Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg	
	370	375 380
	Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn	
30	385	390 395 400
	Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg	
	405	410 415
	Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro	
	420	425 430
35	Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala	
	435	440 445
	Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His	
	450	455 460
	Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp	
40	465	470 475 480
	Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg	
	485	490
	<210> 428	
	<211> 1470	
45	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<221> источник	

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 428

	atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg	60
5	ccccaaagtcc aactcgtcca atccggtgca gaagtcaaga aacctggagc atccgtgaaa	120
	gtgtcctgca aggcgtccgg gtatacgttc acctcctact acatgcactg ggtgcgccag	180
	gccccgggac agggactgga atggatggga atcatcaatc ctacgcgcgg cagcaccagc	240
	tacgcccaga agtttcaggg ccgctgacc atgaccaggg aactagcac ctccaccgtg	300
	tacatggaat tgtccagcct gagagccgag gatactgctg tgtactactg cgcccggggc	360
10	ggatacggag attatctgga cgccttcgac atttggggac agggcactac tgtgaccgtg	420
	tcctcggggg gaggcggctc ggggggcggc ggatcaggat caggcggttc ccagtcccg	480
	ctgacacagc ccgcttccgt gagcgggttcg cccgggcagt ccatcaccat ttcgtgtacc	540
	ggaacttcct ccgacgtcgg tggctacaac tacgtgtcgt ggtaccagca acatccggga	600
	aaggcccca agctcatgat ctacgaggtg tccaaccggc cgtccggggg gtcaaaccgg	660
15	ttcagcggct caaagagcgg aaacaccgcc tccctcacca tctcgggact gcaggccgag	720
	gatgaagcgg actactactg ctcgagctac acttcctcat ctaccctggg gttcgggact	780
	ggtacccagc ttaccgtgct gaccactacc ccagcaccga ggccaccac cccggctcct	840
	accatcgct cccagcctct gtccctgcgt ccgagggcat gtagaccgc agctgggtggg	900
	gccgtgcata cccgggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct	960
20	ggtacttgcg gggctcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggctcg	1020
	aagaagctgc tgtacatctt taagcaacc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag	1080
	gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgca actgcgcgtg	1140
	aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac	1200
	gaactcaatc ttggctcgag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac	1260
25	ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc	1320
	caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga	1380
	ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctacgaccg ccaccaagga cacctatgac	1440
	gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg	1470

<210> 429

30 <211> 17

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

35 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 429

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

40 Gly

<210> 430

<211> 17

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

45 <220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 430
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly
 5 <210> 431
 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 10 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 431
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 15 1 5 10 15
 Gly
 <210> 432
 <211> 17
 <212> ПРТ
 20 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 25 <400> 432
 Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 433
 30 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 35 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 433
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 40 Gly
 <210> 434
 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 45 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 434
 Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly
 5 <210> 435
 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 10 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 435
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 15 1 5 10 15
 Gly
 <210> 436
 <211> 17
 <212> ПРТ
 20 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 25 <400> 436
 Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 437
 30 <211> 16
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 35 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 437
 Phe Thr Ser His Ser Gly Asn Val Lys Tyr Asn Pro Ser Leu Thr Gly
 1 5 10 15
 40 <210> 438
 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 45 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 438

Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 439
 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 439
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 440
 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 440
 Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 441
 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 441
 Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 442
 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 442

Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15
Gly
<210> 443
5 <211> 16
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
10 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид"
<400> 443
Leu Ile Asp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser Leu Arg Thr
1 5 10 15
15 <210> 444
<211> 16
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
20 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид"
<400> 444
Gln Ile Tyr His Ser Gly Thr Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Gly Ser
25 1 5 10 15
<210> 445
<211> 17
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
30 <220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид"
<400> 445
35 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly
<210> 446
<211> 17
40 <212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
45 пептид"
<400> 446
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly
 <210> 447
 <211> 17
 <212> ПРТ
 5 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 10 <400> 447
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 448
 15 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 20 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 448
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 25 Gly
 <210> 449
 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 30 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 449
 35 Glu Val Thr Gly Asp Leu Glu Asp Ala Phe Asp Ile
 1 5 10
 <210> 450
 <211> 18
 <212> ПРТ
 40 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 45 <400> 450
 Gln Ser Thr Pro Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Ser Gly Asp Ala Phe
 1 5 10 15
 Asp Ile

<210> 451
 <211> 13
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 5 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 451
 10 Asp Leu Gly Trp Ile Ala Val Ala Gly Thr Phe Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 452
 <211> 15
 <212> ПРТ
 15 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 20 <400> 452
 Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val
 1 5 10 15
 <210> 453
 <211> 13
 25 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 30 <400> 453
 Gly Leu Ser Ser Trp His Phe His Asp Ala Leu Asp Ile
 1 5 10
 <210> 454
 35 <211> 15
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 40 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 454
 Asp Lys Gly Gly Gly Tyr Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Ser Asp Tyr
 1 5 10 15
 45 <210> 455
 <211> 9
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 5 <400> 455
 Glu Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Ala Tyr
 1 5
 <210> 456
 <211> 13
 10 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 15 <400> 456
 Asp Tyr Trp Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Thr Leu Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 457
 20 <211> 19
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 457
 Ala Gly Leu Ala Leu Tyr Ser Asn Tyr Val Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
 1 5 10 15
 30 Met Asp Val
 <210> 458
 <211> 5
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 35 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 458
 40 Gly Ala Thr Asp Val
 1 5
 <210> 459
 <211> 15
 <212> ПРТ
 45 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический

пептид"

<400> 459

Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val

1 5 10 15

5 <210> 460

<211> 15

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

10 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 460

Glu Glu Ser Ser Ser Gly Trp Tyr Glu Gly Asn Trp Phe Asp Pro

15 1 5 10 15

<210> 461

<211> 15

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

20 <220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 461

25 Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 462

<211> 10

<212> ПРТ

30 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

35 <400> 462

Gly Arg Met Asp Thr Ala Met Ala Gln Ile

1 5 10

<210> 463

<211> 8

40 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

45 <400> 463

Asp Leu Asp Val Ser Leu Asp Ile

1 5

<210> 464
 <211> 14
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 5 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 464
 10 Val His Ser Ser Gly Tyr Tyr His Pro Gly Pro Asn Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 465
 <211> 9
 <212> ПРТ
 15 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 20 <400> 465
 Glu Ala Gly Val Val Ala Val Asp Tyr
 1 5
 <210> 466
 <211> 13
 25 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 30 <400> 466
 Glu Pro Leu Phe Gly Val Val Glu Glu Asp Val Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 467
 35 <211> 11
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 40 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 467
 Gly Ser Gly Ser Leu Gly Asp Ala Phe Asp Ile
 1 5 10
 45 <210> 468
 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 5 <400> 468
 Asp Gly Phe Gly Glu Leu Ser Gly Ala Phe Asp Ile
 1 5 10
 <210> 469
 <211> 13
 10 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 15 <400> 469
 Gly Pro Ile Gly Cys Ser Gly Gly Ser Cys Leu Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 470
 20 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 470
 Gly Ser Tyr Gly Asp Tyr Gly Asp Ala Phe Asp Ile
 1 5 10
 30 <210> 471
 <211> 9
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 35 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 471
 Asp His Lys Val Val Arg Phe Gly Tyr
 40 1 5
 <210> 472
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 45 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 472
 Gly Asp Tyr Tyr Met Asp Val
 1 5
 <210> 473
 5 <211> 15
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 10 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 473
 Asp Gly Pro Ile Arg Tyr Phe Asp His Ser Lys Ala Phe Asp Ile
 1 5 10 15
 15 <210> 474
 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 20 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 474
 Glu Met Asp Asp Ser Ser Gly Pro Asp Tyr
 25 1 5 10
 <210> 475
 <211> 14
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 30 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 475
 35 Gly Phe Leu Arg Gly Gly Asp Cys Cys Gly Ala Leu Asp Ile
 1 5 10
 <210> 476
 <211> 13
 <212> ПРТ
 40 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 45 <400> 476
 Gly Leu Asp Pro Leu Phe Ala Tyr Asp Ala Phe Glu Ile
 1 5 10
 <210> 477

<211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 477
 Asp Asp Phe Trp Ser Gly Ser Val Asp Tyr
 10 1 5 10
 <210> 478
 <211> 13
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 15 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 478
 20 Glu Asp Asp Ser Ser Gly Tyr Thr Ser Pro Phe Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 479
 <211> 16
 <212> ПРТ
 25 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 30 <400> 479
 Glu Pro Ala Ser Ser Ser Trp Tyr Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val
 1 5 10 15
 <210> 480
 <211> 13
 35 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 40 <400> 480
 Gly Asp Ser Asn Tyr Trp Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10
 <210> 481
 45 <211> 9
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 481
 5 Phe Ser Ser Ser Asp Ser Tyr Asp Tyr
 1 5
 <210> 482
 <211> 17
 <212> ПРТ
 10 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 15 <400> 482
 Ile Tyr Gly Gly Asp Arg Thr Asn Thr Gln Ala Pro Tyr Phe Phe Asp
 1 5 10 15
 Leu
 <210> 483
 20 <211> 13
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 483
 Asp Tyr Leu Glu Leu Ala Thr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10
 30 <210> 484
 <211> 15
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 35 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 484
 Asp Leu Ala Ala Ala Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 40 1 5 10 15
 <210> 485
 <211> 13
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 45 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 485
 Asp Asp Asp Phe Trp Ser Gly Ser Gly Ala Phe Asp Ile
 1 5 10
 <210> 486
 5 <211> 14
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 10 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 486
 Pro Glu Gly Val Ser Tyr Tyr Asp Ser Ser Val Leu Asp Tyr
 1 5 10
 15 <210> 487
 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 20 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 487
 Gly Gly Tyr Gly Asp Tyr Leu Asp Ala Phe Asp Ile
 25 1 5 10
 <210> 488
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 30 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 488
 35 Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn
 1 5
 <210> 489
 <211> 9
 <212> ПРТ
 40 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 45 <400> 489
 Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala
 1 5
 <210> 490

<211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 490
 Gly Asp Ser Val Ser Asn Asn Asn Ala Ala Trp Asn
 10 1 5 10
 <210> 491
 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 15 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 491
 20 Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn
 1 5 10
 <210> 492
 <211> 12
 <212> ПРТ
 25 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 30 <400> 492
 Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn
 1 5 10
 <210> 493
 <211> 12
 35 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 40 <400> 493
 Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn
 1 5 10
 <210> 494
 45 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 494
 5 Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn
 1 5 10
 <210> 495
 <211> 12
 <212> ПРТ
 10 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 15 <400> 495
 Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn
 1 5 10
 <210> 496
 <211> 12
 20 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 25 <400> 496
 Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn
 1 5 10
 <210> 497
 30 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 35 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 497
 Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn
 1 5 10
 40 <210> 498
 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 45 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 498

Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn
 1 5 10
 <210> 499
 <211> 18
 5 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 10 пептид"
 <400> 499
 Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Ser Asp Tyr Ala Val Ser Val
 1 5 10 15
 Lys Ser
 15 <210> 500
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 20 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 500
 Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr
 25 1 5
 <210> 501
 <211> 18
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 30 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 501
 35 Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asn Asp Tyr Val Gly Ser Val
 1 5 10 15
 Lys Ser
 <210> 502
 <211> 18
 40 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 45 пептид"
 <400> 502
 Arg Thr Phe Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val
 1 5 10 15

Lys Gly
 <210> 503
 <211> 18
 <212> ПРТ
 5 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 10 <400> 503
 Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val
 1 5 10 15
 Arg Gly
 <210> 504
 15 <211> 18
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 20 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 504
 Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val
 1 5 10 15
 25 Arg Gly
 <210> 505
 <211> 18
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 30 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 505
 35 Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val
 1 5 10 15
 Arg Gly
 <210> 506
 <211> 18
 40 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 45 <400> 506
 Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val
 1 5 10 15

Arg Gly
 <210> 507
 <211> 18
 <212> ПРТ
 5 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 10 <400> 507
 Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val
 1 5 10 15
 Arg Gly
 <210> 508
 15 <211> 18
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 20 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 508
 Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val
 1 5 10 15
 25 Arg Gly
 <210> 509
 <211> 18
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 30 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 509
 35 Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val
 1 5 10 15
 Arg Gly
 <210> 510
 <211> 15
 40 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 45 <400> 510
 Asp Pro Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Pro Asp Ala Phe Asp Ile
 1 5 10 15

<210> 511
 <211> 15
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 5 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 511
 10 Asp Pro Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Pro Asp Ala Phe Asp Ile
 1 5 10 15
 <210> 512
 <211> 12
 <212> ПРТ
 15 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 20 <400> 512
 Glu Thr Asp Tyr Gly Asp Tyr Gly Ala Phe Asp Ile
 1 5 10
 <210> 513
 <211> 9
 25 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 30 пептид"
 <400> 513
 Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Leu Asp Val
 1 5
 <210> 514
 35 <211> 15
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 40 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 514
 Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val
 1 5 10 15
 45 <210> 515
 <211> 15
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 5 <400> 515
 Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val
 1 5 10 15
 <210> 516
 <211> 15
 10 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 15 <400> 516
 Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val
 1 5 10 15
 <210> 517
 20 <211> 15
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 517
 Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val
 1 5 10 15
 30 <210> 518
 <211> 15
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 35 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 518
 Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val
 40 1 5 10 15
 <210> 519
 <211> 15
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 45 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 519
 Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val
 1 5 10 15
 <210> 520
 5 <211> 15
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 10 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 520
 Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val
 1 5 10 15
 15 <210> 521
 <211> 11
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 20 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 521
 Arg Ala Ser Gln Thr Ile Trp Ser Tyr Leu Asn
 25 1 5 10
 <210> 522
 <211> 13
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 30 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 522
 35 Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr
 1 5 10
 <210> 523
 <211> 14
 <212> ПРТ
 40 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 45 <400> 523
 Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
 1 5 10
 <210> 524

<211> 14
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 524
 Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
 10 1 5 10
 <210> 525
 <211> 11
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 15 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 525
 20 Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser
 1 5 10
 <210> 526
 <211> 11
 <212> ПРТ
 25 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 30 <400> 526
 Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser
 1 5 10
 <210> 527
 <211> 14
 35 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 40 <400> 527
 Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
 1 5 10
 <210> 528
 45 <211> 14
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 528
 5 Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
 1 5 10
 <210> 529
 <211> 13
 <212> ПРТ
 10 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 15 <400> 529
 Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn Tyr Val Gln
 1 5 10
 <210> 530
 <211> 13
 20 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 25 <400> 530
 Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr
 1 5 10
 <210> 531
 30 <211> 14
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 35 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 531
 Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
 1 5 10
 40 <210> 532
 <211> 11
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 45 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 532

Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10
<210> 533
<211> 14
5 <212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
10 пептид"
<400> 533
Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
1 5 10
<210> 534
15 <211> 13
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
20 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид"
<400> 534
Thr Gly Ser Ser Gly Ser Phe Ala Ser Ser Tyr Val Gln
1 5 10
25 <210> 535
<211> 14
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
30 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид"
<400> 535
Ser Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Ser Val Ser
35 1 5 10
<210> 536
<211> 11
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
40 <220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид"
<400> 536
45 Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Thr
1 5 10
<210> 537
<211> 14

<212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 5 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 537
 Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
 1 5 10
 10 <210> 538
 <211> 16
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 15 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 538
 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Ala Gly Asn Gly His Asn Tyr Leu Asp
 20 1 5 10 15
 <210> 539
 <211> 14
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 25 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 539
 30 Thr Gly Ser Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
 1 5 10
 <210> 540
 <211> 14
 <212> ПРТ
 35 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 40 <400> 540
 Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
 1 5 10
 <210> 541
 <211> 14
 45 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 541
 Thr Gly Thr Asn Ser Asp Val Gly Arg Tyr Asn Tyr Val Ser
 5 1 5 10
 <210> 542
 <211> 14
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 10 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 542
 15 Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Lys Tyr Val Ser
 1 5 10
 <210> 543
 <211> 12
 <212> ПРТ
 20 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 25 <400> 543
 Thr Leu Ser Ser Gly His Ser Ser Tyr Ala Ile Ala
 1 5 10
 <210> 544
 <211> 14
 30 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 35 <400> 544
 Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
 1 5 10
 <210> 545
 40 <211> 11
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 45 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 545
 Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10
 <210> 546
 <211> 14
 <212> ПРТ
 5 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 10 <400> 546
 Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
 1 5 10
 <210> 547
 <211> 16
 15 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 20 <400> 547
 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
 1 5 10 15
 <210> 548
 25 <211> 16
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 30 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 548
 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
 1 5 10 15
 35 <210> 549
 <211> 11
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 40 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 549
 Gly Gly Thr Asn Ile Gly Ser Lys Asn Val His
 45 1 5 10
 <210> 550
 <211> 11
 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 5 пептид"
 <400> 550
 Gly Gly His Asn Ile Arg Ser Lys Asn Val His
 1 5 10
 <210> 551
 10 <211> 11
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 15 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 551
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Thr Tyr Leu Asn
 1 5 10
 20 <210> 552
 <211> 14
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 25 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 552
 Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
 30 1 5 10
 <210> 553
 <211> 11
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 35 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 553
 40 Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Ser Asn Leu Ala
 1 5 10
 <210> 554
 <211> 16
 <212> ПРТ
 45 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический

пептид"

<400> 554

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

5 <210> 555

<211> 16

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

10 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 555

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asp Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

15 1 5 10 15

<210> 556

<211> 11

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

20 <220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 556

25 Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Phe Thr Ser

1 5 10

<210> 557

<211> 11

<212> ПРТ

30 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

35 <400> 557

Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 558

<211> 14

40 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

45 <400> 558

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Lys His Val Ser

1 5 10

<210> 559
 <211> 14
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 5 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 559
 10 Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
 1 5 10
 <210> 560
 <211> 7
 <212> ПРТ
 15 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 20 <400> 560
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5
 <210> 561
 <211> 7
 25 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 30 пептид"
 <400> 561
 Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 562
 35 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 40 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 562
 Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser
 1 5
 45 <210> 563
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 5 <400> 563
 Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 564
 <211> 7
 10 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 15 пептид"
 <400> 564
 Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 565
 20 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 565
 Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser
 1 5
 30 <210> 566
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 35 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 566
 Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser
 40 1 5
 <210> 567
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 45 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"

<400> 567
 Asp Val Ser Ser Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 568
 5 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 10 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 568
 Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser
 1 5
 15 <210> 569
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 20 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 569
 Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser
 25 1 5
 <210> 570
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 30 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 570
 35 Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 571
 <211> 7
 <212> ПРТ
 40 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 45 <400> 571
 Gly Lys Asn His Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 572

<211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 572
 Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser
 10 1 5
 <210> 573
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 15 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 573
 20 Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 574
 <211> 7
 <212> ПРТ
 25 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 30 <400> 574
 Asp Val Asn Asn Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 575
 <211> 7
 35 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 40 <400> 575
 Asp Glu Asn Asn Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 576
 45 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 576
 5 Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 577
 <211> 7
 <212> ПРТ
 10 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 15 <400> 577
 Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
 1 5
 <210> 578
 <211> 7
 20 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 25 <400> 578
 Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 579
 30 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 35 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 579
 Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5
 40 <210> 580
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 45 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 580

Glu Val Ser Tyr Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 581
 <211> 7
 5 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 10 пептид"
 <400> 581
 Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 582
 15 <211> 11
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 20 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 582
 Val Asn Ser Asp Gly Ser Leu Ser Lys Gly Asp
 1 5 10
 25 <210> 583
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 30 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 583
 Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser
 35 1 5
 <210> 584
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 40 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 584
 45 Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 585
 <211> 7

<212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 5 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 585
 Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5
 10 <210> 586
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 15 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 586
 Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
 20 1 5
 <210> 587
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 25 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 587
 30 Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
 1 5
 <210> 588
 <211> 7
 <212> ПРТ
 35 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 40 <400> 588
 Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 589
 <211> 7
 45 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 589
 Tyr Asp Gly Asp Arg Pro Ser
 5 1 5
 <210> 590
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 10 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 590
 15 Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser
 1 5
 <210> 591
 <211> 7
 <212> ПРТ
 20 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 25 <400> 591
 Asp Ala Asp Lys Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 592
 <211> 7
 30 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 35 пептид"
 <400> 592
 Ala Ala Ser Thr Arg Ala Thr
 1 5
 <210> 593
 40 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 45 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 593
 Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser

1 5
 <210> 594
 <211> 7
 <212> ПРТ
 5 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 10 <400> 594
 Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
 1 5
 <210> 595
 <211> 7
 15 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 20 пептид"
 <400> 595
 Gly Asn Asn Asn Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 596
 25 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 30 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 596
 Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser
 1 5
 35 <210> 597
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 40 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 597
 Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser
 45 1 5
 <210> 598
 <211> 7
 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 5 пептид"
 <400> 598
 Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 599
 <211> 9
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 15 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 599
 Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Pro Gln Thr
 1 5
 20 <210> 600
 <211> 11
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 25 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 600
 Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Tyr Val
 30 1 5 10
 <210> 601
 <211> 11
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 35 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 601
 40 Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Leu Asn His Val
 1 5 10
 <210> 602
 <211> 11
 <212> ПРТ
 45 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический

пептид"

<400> 602
 Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Pro Tyr Val
 1 5 10

5 <210> 603
 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

10 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 603
 Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Leu Trp Val
 1 5 10

15 <210> 604
 <211> 9
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

20 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 604
 Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Trp Val
 1 5

25 <210> 605
 <211> 11
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

30 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 605
 Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val
 1 5 10

35 <210> 606
 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

40 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 606
 Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Thr Leu Val
 1 5 10

45

<210> 607
 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 5 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 607
 10 Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Asn Pro Trp Val
 1 5 10
 <210> 608
 <211> 11
 <212> ПРТ
 15 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 20 <400> 608
 Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Pro Val
 1 5 10
 <210> 609
 <211> 12
 25 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 30 пептид"
 <400> 609
 Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Val Tyr Val
 1 5 10
 <210> 610
 35 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 40 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 610
 His Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Leu
 1 5 10
 45 <210> 611
 <211> 11
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 5 <400> 611
 Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val
 1 5 10
 <210> 612
 <211> 9
 10 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 15 <400> 612
 Gln Ser Tyr Asp Gly Ala Thr Trp Val
 1 5
 <210> 613
 20 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 613
 Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Phe
 1 5 10
 30 <210> 614
 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 35 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 614
 Ser Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn Pro Ser Cys Val
 40 1 5 10
 <210> 615
 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 45 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 615
 Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Trp Val
 1 5 10
 <210> 616
 5 <211> 9
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 10 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 616
 Met Gln Ala Leu Gln Asn Pro Leu Thr
 1 5
 15 <210> 617
 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 20 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 617
 Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Val
 25 1 5 10
 <210> 618
 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 30 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 618
 35 Ser Ser Tyr Ala Ser Ser Ser Thr Leu Val
 1 5 10
 <210> 619
 <211> 10
 <212> ПРТ
 40 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 45 <400> 619
 Ser Ser Tyr Thr Thr Ser Ser Thr Leu Asp
 1 5 10
 <210> 620

<211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 620
 Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Val
 10 1 5 10
 <210> 621
 <211> 9
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 15 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 621
 20 Gln Thr Trp Gly Ser Gly Met Ala Ile
 1 5
 <210> 622
 <211> 10
 <212> ПРТ
 25 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 30 <400> 622
 Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Gly Thr Leu Val
 1 5 10
 <210> 623
 <211> 11
 35 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 40 <400> 623
 Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn Pro Tyr Val
 1 5 10
 <210> 624
 45 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 624
 5 Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Val
 1 5 10
 <210> 625
 <211> 10
 <212> ПРТ
 10 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 15 <400> 625
 Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Pro Trp Thr
 1 5 10
 <210> 626
 <211> 10
 20 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 25 <400> 626
 Met Gln Val Leu Gln Thr Pro Pro Leu Thr
 1 5 10
 <210> 627
 30 <211> 11
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 35 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 627
 Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Trp Val
 1 5 10
 40 <210> 628
 <211> 11
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 45 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 628

Gln Val Trp Asp Ser Asp Ser Asp His Tyr Val
1 5 10
<210> 629
<211> 9
5 <212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
10 пептид"
<400> 629
Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Leu Leu Thr
1 5
<210> 630
15 <211> 10
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
20 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид"
<400> 630
Cys Ser Tyr Ala Gly Gly Ser Thr Trp Val
1 5 10
25 <210> 631
<211> 10
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
30 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид"
<400> 631
Gln Gln Tyr His Thr Trp Pro Pro Leu Thr
35 1 5 10
<210> 632
<211> 9
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
40 <220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид"
<400> 632
45 Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Trp Thr
1 5
<210> 633
<211> 8

<212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 5 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 633
 Met Gln Ala Leu Gln Thr Gln Ser
 1 5
 10 <210> 634
 <211> 11
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 15 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 634
 Asp Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asp His Leu Val
 20 1 5 10
 <210> 635
 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 25 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 635
 30 Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Pro Val Val
 1 5 10
 <210> 636
 <211> 10
 <212> ПРТ
 35 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 40 <400> 636
 Val Ser Tyr Arg Asn Phe Asn Ser Leu Val
 1 5 10
 <210> 637
 <211> 10
 45 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 637
 Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Val
 5 1 5 10
 <210> 638
 <211> 14
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 10 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 638
 15 Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
 1 5 10
 <210> 639
 <211> 10
 <212> ПРТ
 20 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 25 <400> 639
 Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr
 1 5 10
 <210> 640
 <211> 14
 30 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 35 <400> 640
 Thr Gly Ser Arg Asn Asp Ile Gly Ala Tyr Glu Ser Val Ser
 1 5 10
 <210> 641
 40 <211> 14
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 45 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 641
 Thr Gly Ser Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Ser Val Ser

1 5 10
 <210> 642
 <211> 14
 <212> ПРТ
 5 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 10 <400> 642
 Thr Gly Ser Ser Ser Asp Ile Gly Gly Phe Asn Tyr Val Ser
 1 5 10
 <210> 643
 <211> 14
 15 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 20 пептид"
 <400> 643
 Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
 1 5 10
 <210> 644
 25 <211> 14
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 30 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 644
 Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
 1 5 10
 35 <210> 645
 <211> 14
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 40 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 645
 Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
 45 1 5 10
 <210> 646
 <211> 14
 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 5 пептид"
 <400> 646
 Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
 1 5 10
 <210> 647
 <211> 14
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 15 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 647
 Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
 1 5 10
 20 <210> 648
 <211> 14
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 648
 Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
 30 1 5 10
 <210> 649
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 35 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 649
 40 Glu Val Asn Asn Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 650
 <211> 3
 <212> ПРТ
 45 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический

пептид"
 <400> 650
 Glu Val Asn
 1
 5 <210> 651
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 10 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 651
 Gly Val Asn Asn Arg Pro Ser
 15 1 5
 <210> 652
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 20 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 652
 25 Glu Val Ile Asn Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 653
 <211> 7
 <212> ПРТ
 30 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 35 <400> 653
 Glu Val Thr Asn Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 654
 <211> 7
 40 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 45 пептид"
 <400> 654
 Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 655
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 5 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 655
 10 Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 656
 <211> 7
 <212> ПРТ
 15 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 20 <400> 656
 Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 657
 <211> 7
 25 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 30 пептид"
 <400> 657
 Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 658
 35 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 40 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 658
 Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5
 45 <210> 659
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 5 <400> 659
 Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 660
 <211> 11
 10 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 15 <400> 660
 Ser Ser Tyr Thr Ser Gly Arg Thr Leu Tyr Val
 1 5 10
 <210> 661
 20 <211> 8
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 661
 Tyr Thr Ser Gly Arg Thr Leu Tyr
 1 5
 30 <210> 662
 <211> 11
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 35 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 662
 Ser Ser His Thr Thr Thr Ser Thr Leu Tyr Val
 40 1 5 10
 <210> 663
 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 45 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 663
 Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Tyr Val
 1 5 10
 <210> 664
 5 <211> 11
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 10 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 664
 Ser Ser Tyr Ala Ser Gly Ser Pro Leu Tyr Val
 1 5 10
 15 <210> 665
 <211> 11
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 20 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 665
 Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val
 25 1 5 10
 <210> 666
 <211> 11
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 30 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 666
 35 Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val
 1 5 10
 <210> 667
 <211> 11
 <212> ПРТ
 40 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 45 <400> 667
 Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val
 1 5 10
 <210> 668

<211> 11
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 668
 Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Ile
 10 1 5 10
 <210> 669
 <211> 11
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 15 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 669
 20 Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val
 1 5 10
 <210> 670
 <211> 11
 <212> ПРТ
 25 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 30 <400> 670
 Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val
 1 5 10
 <210> 671
 <211> 127
 35 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"
 40 <400> 671
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
 45 20 25 30
 Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Ser Asp Tyr Ala

50 55 60
Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80
Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
5 85 90 95
Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Pro Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Pro Asp
100 105 110
Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
10 <210> 672
<211> 124
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
15 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 672
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
20 1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Asn Asn
20 25 30
Asn Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45
25 Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asn Asp Tyr Val
50 55 60
Gly Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80
Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
30 85 90 95
Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Asp Tyr Gly Asp Tyr Gly Ala Phe Asp
100 105 110
Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
35 <210> 673
<211> 121
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
40 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 673
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Asn Pro Ser Gln
45 1 5 10 15
Thr Leu Ser Ile Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45
Trp Leu Gly Arg Thr Phe Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
50 55 60
Val Ser Val Lys Gly Arg Ile Thr Ile Ser Pro Asp Thr Ser Lys Asn
5 65 70 75 80
Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95
Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Leu Asp Val Trp Gly
100 105 110
10 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 674
<211> 127
<212> ПРТ
15 <213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
20 <400> 674
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn
20 25 30
25 Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala
50 55 60
Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn
30 65 70 75 80
Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val
85 90 95
Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp
100 105 110
35 Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
<210> 675
<211> 127
<212> ПРТ
40 <213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
45 <400> 675
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn

20 25 30
 Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala
 5 50 55 60
 Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn
 65 70 75 80
 Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val
 85 90 95
 10 Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp
 100 105 110
 Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125
 <210> 676
 15 <211> 127
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 20 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 676
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 25 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn
 20 25 30
 Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala
 30 50 55 60
 Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn
 65 70 75 80
 Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val
 85 90 95
 35 Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp
 100 105 110
 Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125
 <210> 677
 40 <211> 127
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 45 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 677
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

RU 2752918 C2

1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn
20 25 30
Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
5 35 40 45
Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala
50 55 60
Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80
10 Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val
85 90 95
Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp
100 105 110
Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
15 115 120 125
<210> 678
<211> 127
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
20 <220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 678
25 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn
20 25 30
Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
30 35 40 45
Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala
50 55 60
Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80
35 Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val
85 90 95
Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp
100 105 110
Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
40 115 120 125
<210> 679
<211> 127
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
45 <220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"

<400> 679

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

<210> 680

<211> 127

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 680

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

<210> 681

<211> 112

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 681

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

<210> 682

<211> 112

20 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 682

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

<210> 683

<211> 111

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

45 <220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 683

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

<210> 684

<211> 112

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 684

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

<210> 685

<211> 112

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 685

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

RU 2752918 C2

1 5 10 15
 Ser Ile Thr Phe Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr
 20 25 30
 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 5 35 40 45
 Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Thr Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80
 10 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
 85 90 95
 Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110
 <210> 686
 15 <211> 112
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 20 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 686
 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 25 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 20 25 30
 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 30 50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
 85 90 95
 35 Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 100 105 110
 <210> 687
 <211> 112
 <212> ПРТ
 40 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 45 <400> 687
 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
5 50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95
10 Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110
<210> 688
<211> 112
<212> ПРТ
15 <213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
20 <400> 688
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30
25 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
30 65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95
Ser Thr Leu Tyr Ile Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110
35 <210> 689
<211> 111
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
40 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 689
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
45 1 5 10 15
Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

RU 2752918 C2

35 40 45
Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
5 65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95
Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105 110
10 <210> 690
<211> 111
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
15 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 690
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
20 1 5 10 15
Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
25 Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
30 85 90 95
Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105 110
<210> 691
<211> 251
35 <212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
40 полипептид"
<400> 691
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
45 20 25 30
Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys

RU 2752918 C2

50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 5 85 90 95
 Arg His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125
 10 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr
 130 135 140
 Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly Gln Pro Val Ser Met
 145 150 155 160
 Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Asn Lys Lys Asn
 15 165 170 175
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu
 180 185 190
 Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 195 200 205
 20 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu
 210 215 220
 Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Phe Pro
 225 230 235 240
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 25 245 250
 <210> 692
 <211> 251
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 30 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 692
 35 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
 40 35 40 45
 Gly Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ser Ala Ser Thr Leu Tyr Met
 65 70 75 80
 45 Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

RU 2752918 C2

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
 130 135 140
 5 Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
 145 150 155 160
 Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Asn Lys Lys Asn
 165 170 175
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu
 10 180 185 190
 Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 195 200 205
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 210 215 220
 15 Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Phe Pro
 225 230 235 240
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 245 250
 <210> 693
 20 <211> 251
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 693
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 30 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys
 35 50 55 60
 Gly Gln Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Ile Ser Thr Leu Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 40 Arg His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr
 45 130 135 140
 Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu
 145 150 155 160
 Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Asn Lys Lys Asn

165 170 175
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 180 185 190
 Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
 5 195 200 205
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 210 215 220
 Pro Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Phe Pro
 225 230 235 240
 10 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 245 250
 <210> 694
 <211> 251
 <212> ПРТ
 15 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 20 <400> 694
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
 20 25 30
 25 Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Gln Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Ile Ser Thr Leu Tyr Leu
 30 65 70 75 80
 Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 35 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
 130 135 140
 Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
 40 145 150 155 160
 Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Asn Lys Lys Asn
 165 170 175
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu
 180 185 190
 45 Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 195 200 205
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 210 215 220

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Phe Pro
 225 230 235 240
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 245 250

5 <210> 695
 <211> 251
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

10 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 695

15 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

20 Gly Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Asn Ser Thr Ser Thr Leu Tyr Met
 65 70 75 80
 Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

25 Arg His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125

30 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr
 130 135 140
 Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu
 145 150 155 160
 Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Asn Lys Lys Asn
 165 170 175

35 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 180 185 190
 Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
 195 200 205

40 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 210 215 220
 Pro Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Phe Pro
 225 230 235 240
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 245 250

45 <210> 696
 <211> 251
 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

5

<400> 696

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr

10

20 25 30

Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys

50 55 60

15

Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Asn Ser Thr Ser Thr Leu Tyr Met

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

20

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr

130 135 140

25

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile

145 150 155 160

Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Asn Lys Lys Asn

165 170 175

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu

30

180 185 190

Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

195 200 205

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

210 215 220

35

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Phe Pro

225 230 235 240

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

245 250

<210> 697

40

<211> 10

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

45

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 697

Glu Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Ala Phe His

1 5 10

<210> 698

<211> 10

<212> ПРТ

5 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

10 <400> 698

Gly Phe Thr Phe Ser Lys Tyr Gly Met Asn

1 5 10

<210> 699

<211> 10

15 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

20 <400> 699

Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Tyr Met Ala

1 5 10

<210> 700

25 <211> 122

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

30 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 700

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

1 5 10 15

35 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala

40 50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95

45 Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Val Thr Gly Asp Leu Glu Asp Ala Phe Asp

100 105 110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val

115 120

<210> 701

<211> 124

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

5 <220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 701

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

<210> 702

<211> 123

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

30 <220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 702

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

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
115 120
<210> 703
<211> 125
5 <212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
10 полипептид"
<400> 703
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn
15 20 25 30
Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala
50 55 60
20 Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80
Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Ala
85 90 95
Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp
25 100 105 110
Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
115 120 125
<210> 704
<211> 120
30 <212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
35 полипептид"
<400> 704
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
40 20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
45 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Leu Ser Ser Trp His Phe His Asp Ala Leu Asp Ile Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
 115 120

5 <210> 705

<211> 122

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

10 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 705

15 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

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

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

20 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Lys Asp Lys Gly Gly Gly Tyr Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Ser Asp
 100 105 110

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

30 <210> 706

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

35 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 706

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30

Ser Ala Thr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
 35 40 45

45 Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Thr Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
 50 55 60

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

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95
Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Ala Tyr Trp Gly
100 105 110
5 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
115
<210> 707
<211> 120
<212> ПРТ
10 <213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
15 <400> 707
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
25 65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Trp Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Thr Leu Asp Tyr Trp
100 105 110
30 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
115 120
<210> 708
<211> 126
<212> ПРТ
35 <213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
40 <400> 708
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
45 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
5 Ala Arg Ala Gly Leu Ala Leu Tyr Ser Asn Tyr Val Pro Tyr Tyr Tyr
100 105 110
Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
115 120 125
<210> 709
10 <211> 114
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
15 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 709
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
20 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Ala Asp Tyr Ala Ala
25 50 55 60
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Met Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr
85 90 95
30 Tyr Cys Ile Thr Gly Ala Thr Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110
Thr Val
<210> 710
<211> 125
35 <212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
40 полипептид"
<400> 710
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn
45 20 25 30
Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala

RU 2752918 C2

50 55 60
 Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn
 65 70 75 80
 Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val
 5 85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp
 100 105 110
 Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
 115 120 125
 10 <210> 711
 <211> 125
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 15 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 711
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 20 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
 35 40 45
 25 Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
 50 55 60
 Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
 65 70 75 80
 Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
 30 85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Glu Ser Ser Ser Gly Trp Tyr Glu Gly Asn
 100 105 110
 Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 115 120 125
 35 <210> 712
 <211> 125
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 40 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 712
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 45 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn
 20 25 30
 Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45
 Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala
 50 55 60
 Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn
 5 65 70 75 80
 Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val
 85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp
 100 105 110
 10 Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
 115 120 125
 <210> 713
 <211> 118
 <212> ПРТ
 15 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 20 <400> 713
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30
 25 Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 30 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Gly Arg Met Asp Thr Ala Met Ala Gln Ile Trp Gly Gln
 100 105 110
 35 Gly Thr Met Val Thr Val
 115
 <210> 714
 <211> 115
 <212> ПРТ
 40 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 45 <400> 714
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
 5 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 10 Ala Arg Asp Leu Asp Val Ser Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
 100 105 110
 Val Thr Val
 115
 <210> 715
 15 <211> 121
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 20 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 715
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 25 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Ser Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asn Ser Val
 30 50 55 60
 Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Gly Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 35 Ala Arg Val His Ser Ser Gly Tyr Tyr His Pro Gly Pro Asn Asp Tyr
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 115 120
 <210> 716
 40 <211> 116
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 45 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 716
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

RU 2752918 C2

1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 5 35 40 45
 Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 10 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Ala Gly Val Val Ala Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val
 15 115
 <210> 717
 <211> 120
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 20 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 717
 25 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 30 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 35 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Glu Pro Leu Phe Gly Val Val Glu Glu Asp Val Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 40 115 120
 <210> 718
 <211> 118
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 45 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"

<400> 718

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

<210> 719

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"

<400> 719

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

<210> 720

<211> 120

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

$\langle 400 \rangle$ 720

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
115 120

$\langle 210 \rangle$ 721

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

 $\langle 220 \rangle$

<221> ИСТОЧНИК

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 721

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

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

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Ser Tyr Gly Asp Tyr Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
115

<210> 722

<211> 116

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

5 <400> 722

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

10 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp His Lys Val Val Arg Phe Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

20 Leu Val Thr Val
115

<210> 723

<211> 114

<212> ПРТ

25 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

30 <400> 723

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

40 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val
100 105 110

45 Thr Val

<210> 724

<211> 122

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 724

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Pro Ile Arg Tyr Phe Asp His Ser Lys Ala Phe Asp

100 105 110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val

115 120

<210> 725

<211> 117

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 725

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Met Asp Asp Ser Ser Gly Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val

115

<210> 726

<211> 121

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

5 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 726

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

25 <210> 727

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

30 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 727

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

115

<210> 728

<211> 117

<212> ПРТ

5 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

10 <400> 728

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

15 Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

20 65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Asp Phe Trp Ser Gly Ser Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

25 Thr Leu Val Thr Val

115

<210> 729

<211> 120

<212> ПРТ

30 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

35 <400> 729

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

40 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

45 65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 115 120
 <210> 730
 5 <211> 123
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 10 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 730
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 15 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 20 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 25 Ala Arg Glu Pro Ala Ser Ser Ser Trp Tyr Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Met
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val Thr Val
 115 120
 <210> 731
 30 <211> 120
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 35 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 731
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 40 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
 45 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Gly Asp Ser Asn Tyr Trp Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
5 115 120
<210> 732
<211> 116
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
10 <220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 732
15 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
20 35 40 45
Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
25 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ser Phe Ser Ser Ser Asp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val
30 115
<210> 733
<211> 125
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
35 <220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 733
40 Gln Val Asn Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Asn Thr Phe
20 25 30
Gly Met Ser Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
45 35 40 45
Trp Leu Ala Leu Ile Asp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser
50 55 60
Leu Arg Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ala Lys Asn Gln Val

RU 2 752 918 C2

	65					70					75					80
	Val	Leu	Arg	Met	Thr	Asn	Met	Asp	Pro	Met	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr
					85					90					95	
	Cys	Ala	Arg	Ile	Tyr	Gly	Gly	Asp	Arg	Thr	Asn	Thr	Gln	Ala	Pro	Tyr
5				100					105					110		
	Phe	Phe	Asp	Leu	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val			
			115					120					125			
	<210>	734														
	<211>	120														
10	<212>	ПРТ														
	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
	<221>	источник														
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический														
15		полипептид"														
	<400>	734														
	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Gly
	1			5					10					15		
	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Val	Ser	Gly	Ala	Ser	Ile	Thr	Ser	Arg
20			20					25					30			
	His	Trp	Trp	Asn	Trp	Val	Arg	His	Ser	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp
			35				40						45			
	Ile	Gly	Gln	Ile	Tyr	His	Ser	Gly	Thr	Thr	Thr	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu
		50					55					60				
25	Gly	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Lys	Ser	Lys	Asn	Gln	Ile	Ser
	65					70					75					80
	Leu	Glu	Leu	Arg	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys
				85						90					95	
	Val	Arg	Asp	Tyr	Leu	Glu	Leu	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val	Trp
30			100						105					110		
	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val								
			115					120								
	<210>	735														
	<211>	122														
35	<212>	ПРТ														
	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
	<221>	источник														
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический														
40		полипептид"														
	<400>	735														
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
	1			5						10				15		
	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
45			20	</												

50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 5 85 90 95
 Ala Arg Asp Leu Ala Ala Ala Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
 100 105 110
 Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
 115 120
 10 <210> 736
 <211> 120
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 15 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 736
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 20 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 25 Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 30 85 90 95
 Ala Arg Asp Asp Asp Phe Trp Ser Gly Ser Gly Ala Phe Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
 115 120
 35 <210> 737
 <211> 121
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 40 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 737
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 45 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45
 Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 5 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Pro Glu Gly Val Ser Tyr Tyr Asp Ser Ser Val Leu Asp Tyr
 100 105 110
 10 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 115 120
 <210> 738
 <211> 119
 <212> ПРТ
 15 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 20 <400> 738
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 25 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 30 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gly Tyr Gly Asp Tyr Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly
 100 105 110
 35 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
 115
 <210> 739
 <211> 107
 <212> ПРТ
 40 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 45 <400> 739
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Trp Ser Tyr

20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 5 50 55 60
 Arg Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Pro Gln
 85 90 95
 10 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 740
 <211> 110
 <212> ПРТ
 15 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 20 <400> 740
 Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30
 25 Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
 30 65 70 75 80
 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95
 Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110
 35 <210> 741
 <211> 111
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 40 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 741
 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 45 1 5 10 15
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 20 25 30
 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

RU 2752918 C2

35 40 45
Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
5 65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95
Ser Leu Asn His Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110
10 <210> 742
<211> 111
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
15 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 742
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
20 1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
25 Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
30 85 90 95
Ser Thr Pro Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105 110
<210> 743
<211> 109
35 <212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
40 полипептид"
<400> 743
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15
Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
45 20 25 30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60
 Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His
 5 85 90 95
 Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105
 <210> 744
 <211> 106
 10 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 15 полипептид"
 <400> 744
 Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
 20 20 25 30
 Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
 35 40 45
 Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 25 Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Trp Val
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 30 100 105
 <210> 745
 <211> 111
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 35 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 745
 40 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 20 25 30
 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 45 35 40 45
 Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
 85 90 95
 Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
 5 100 105 110
 <210> 746
 <211> 110
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 10 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 746
 15 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Gly Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 20 25 30
 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 20 35 40 45
 Ile Ile Tyr Asp Val Ser Ser Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gln Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80
 25 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Ser Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser
 85 90 95
 Asn Thr Leu Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
 100 105 110
 <210> 747
 30 <211> 111
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 35 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 747
 Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
 1 5 10 15
 40 Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn
 20 25 30
 Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Val
 35 40 45
 Ile Tyr Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 45 50 55 60
 Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
 65 70 75 80
 Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser

85 90 95
 Ser Asn Pro Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110
 <210> 748
 5 <211> 110
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 10 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 748
 Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 15 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30
 Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 20 50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
 65 70 75 80
 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95
 25 Ser Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110
 <210> 749
 <211> 112
 <212> ПРТ
 30 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 35 <400> 749
 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 20 25 30
 40 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 45 65 70 75 80
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
 85 90 95
 Ser Thr Leu Val Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

100 105 110

<210> 750
 <211> 107
 <212> ПРТ
 5 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

10 <400> 750
 Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
 20 25 30
 15 Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
 35 40 45
 Gly Lys Asn His Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Ser Ser Gly Asp Thr Asp Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
 20 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His
 85 90 95
 Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

25 <210> 751
 <211> 111
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 30 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 751
 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 35 1 5 10 15
 Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 20 25 30
 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 40 Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
 45 85 90 95
 Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 752

<211> 110

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

5 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 752

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

<210> 753

<211> 110

25 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

30

<400> 753

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

<210> 754

<211> 109

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 754

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Phe Tyr

35 40 45

Asp Glu Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Thr Gln Ala Glu

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn Pro

85 90 95

Ser Cys Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 755

<211> 110

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 755

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser

85 90 95

Ser Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 756

<211> 113

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 756

```

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

```

Arg

20 <210> 757

<211> 110

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

25 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 757

```

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

```

<210> 758

<211> 110

45 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 758

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

<210> 759

<211> 110

20 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 759

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

<210> 760

<211> 110

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

45 <220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 760

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

<210> 761

<211> 111

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

20 <220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"

<400> 761

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

<210> 762

40 <211> 110

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

45 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"

<400> 762

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15
 Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 20 25 30
 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 5 35 40 45
 Met Ile Tyr Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80
 10 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
 85 90 95
 Gly Thr Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110
 <210> 763
 15 <211> 108
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 20 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 763
 Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
 1 5 10 15
 25 Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
 20 25 30
 Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
 35 40 45
 Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 30 50 55 60
 Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Arg Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn Pro
 85 90 95
 35 Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
 100 105
 <210> 764
 <211> 110
 <212> ПРТ
 40 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 45 <400> 764
 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30
 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 5 50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
 85 90 95
 10 Ser Thr Leu Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110
 <210> 765
 <211> 114
 <212> ПРТ
 15 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 20 <400> 765
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30
 25 Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 30 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110
 35 Lys Arg
 <210> 766
 <211> 114
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 40 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 766
 45 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
5 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Val
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile
10 100 105 110
Lys Arg
<210> 767
<211> 108
<212> ПРТ
15 <213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
20 <400> 767
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys
1 5 10 15
Thr Ala Thr Ile Thr Cys Gly Gly Thr Asn Ile Gly Ser Lys Asn Val
20 25 30
25 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Ala Ile Tyr
35 40 45
Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
30 65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85 90 95
Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105
35 <210> 768
<211> 108
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
40 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 768
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Glu
45 1 5 10 15
Thr Ala Ser Ile Ala Cys Gly Gly His Asn Ile Arg Ser Lys Asn Val
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Ser

RU 2752918 C2

35 40 45
 Tyr Asp Gly Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Asn Leu Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
 5 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Asp Ser Asp His
 85 90 95
 Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
 100 105
 10 <210> 769
 <211> 107
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 15 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 769
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 20 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Thr Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 25 Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr His Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Leu Leu
 30 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 770
 <211> 110
 35 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 40 полипептид"
 <400> 770
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 45 20 25 30
 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Glu Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Ile Ile Tyr Asp Ala Asp Lys Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe

50 55 60
 Ser Ser Gly Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80
 Gln Val Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Gly
 5 85 90 95
 Ser Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
 100 105 110
 <210> 771
 <211> 109
 10 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 15 полипептид"
 <400> 771
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Ser Asn
 20 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 25 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr His Thr Trp Pro Pro
 85 90 95
 Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr
 30 100 105
 <210> 772
 <211> 112
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 35 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 772
 40 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30
 Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 45 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

RU 2 752 918 C2

	65					70					75				80	
	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Met	Gln	Ala
					85					90					95	
	Leu	Gln	Thr	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
5				100					105					110		
	<210> 773															
	<211> 111															
	<212> ПРТ															
	<213> Искусственная последовательность															
10	<220>															
	<221> источник															
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"															
	<400> 773															
15	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
	1				5					10					15	
	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Tyr	Ser
				20					25				30			
	Asp	Gly	Tyr	Asn	Tyr	Leu	Asp	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser
20			35					40				45				
	Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Gly	Ser	Asn	Arg	Ala	Ser	Gly	Val	Pro
		50					55				60					
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Gln	Ile
	65					70				75					80	
25	Ser	Gly	Val	Glu	Thr	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Met	Gln	Ala
					85					90					95	
	Leu	Gln	Thr	Gln	Ser	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	
				100					105					110		
	<210> 774															
30	<211> 108															
	<212> ПРТ															
	<213> Искусственная последовательность															
	<220>															
	<221> источник															
35	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"															
	<400> 774															
	Ser	Ser	Glu	Leu	Thr	Gln	Asp	Pro	Ala	Val	Ser	Val	Ala	Leu	Gly	Gln
	1				5					10					15	
40	Thr	Ala	Arg	Ile	Thr	Cys	Gln	Gly	Asp	Ser	Leu	Arg	Ser	Tyr	Phe	Thr
			20						25				30			
	Ser	Trp	Tyr	His	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Val	Leu	Val	Ile	Tyr
			35					40				45				
	Gly	Asn	Asn	Asn	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
45		50					55				60					
	Ser	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Thr	Gly	Ala	Gln	Ala	Glu
	65					70				75					80	
	Asp	Glu	Gly	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Asp	Ser	Arg	Asp	Ser	Ser	Gly	Asp	His

85 90 95
 Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105
 <210> 775
 5 <211> 109
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 10 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 775
 Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
 1 5 10 15
 15 Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
 20 25 30
 Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
 35 40 45
 Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 20 50 55 60
 Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His
 85 90 95
 25 Pro Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105
 <210> 776
 <211> 110
 <212> ПРТ
 30 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 35 <400> 776
 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 20 25 30
 40 Lys His Val Ser Trp Tyr Gln His His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
 45 65 70 75 80
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala His Tyr Tyr Cys Val Ser Tyr Arg Asn Phe
 85 90 95
 Asn Ser Leu Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

100 105 110

<210> 777
 <211> 110
 <212> ПРТ

5 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

10 <400> 777
 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 20 25 30
 15 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 20 65 70 75 80
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
 85 90 95
 Ser Thr Leu Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
 100 105 110

25 <210> 778
 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 30 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 778
 Arg Phe Ser Leu Ser Thr Tyr Gly Met Ser Val Gly
 35 1 5 10

<210> 779
 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность

40 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 779
 45 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser Gly Met Gln
 1 5 10
 <210> 780
 <211> 12

<212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 5 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 780
 Gly Phe Ser Leu Asn Thr His Gly Met Gly Val Gly
 1 5 10
 10 <210> 781
 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 15 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 781
 Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Met Val Val Ser
 20 1 5 10
 <210> 782
 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 25 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 782
 30 Gly Asn Thr Val Thr Gly Tyr Ala Met His
 1 5 10
 <210> 783
 <211> 10
 <212> ПРТ
 35 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 40 <400> 783
 Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Tyr Met Ala
 1 5 10
 <210> 784
 <211> 10
 45 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 784
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser Gly Met Gln
 5 1 5 10
 <210> 785
 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 10 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 785
 15 Glu Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Ala Phe His
 1 5 10
 <210> 786
 <211> 10
 <212> ПРТ
 20 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 25 <400> 786
 Gly Phe Thr Phe Ser Lys Tyr Gly Met Asn
 1 5 10
 <210> 787
 <211> 12
 30 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 35 <400> 787
 Arg Phe Ser Leu Ser Thr Tyr Gly Met Ser Val Gly
 1 5 10
 <210> 788
 40 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 45 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 788
 Gly Phe Ser Leu Asn Thr His Gly Met Gly Val Gly

1 5 10
 <210> 789
 <211> 12
 <212> ПРТ
 5 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 10 <400> 789
 Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Met Val Val Ser
 1 5 10
 <210> 790
 <211> 10
 15 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 20 <400> 790
 Gly Asn Thr Val Thr Gly Tyr Ala Met His
 1 5 10
 <210> 791
 25 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 30 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 791
 Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Lys Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
 1 5 10 15
 35 Gly
 <210> 792
 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 40 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 792
 45 Ser Ile Ser Ser Thr Ser Ile Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Val Lys
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 793

<211> 16
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 793
 Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly
 10 1 5 10 15
 <210> 794
 <211> 16
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 15 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 794
 20 Asp Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys His Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asn
 1 5 10 15
 <210> 795
 <211> 17
 <212> ПРТ
 25 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 30 <400> 795
 Gly Ile Tyr Tyr Asp Ser Tyr Lys Lys Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 796
 35 <211> 16
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 40 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 796
 Asn Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asn
 1 5 10 15
 45 <210> 797
 <211> 16
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 5 <400> 797
 Ala Ile Ala Trp Asp Gly Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15
 <210> 798
 <211> 17
 10 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 15 <400> 798
 Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Lys Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly
 20 <210> 799
 <211> 16
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 25 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 799
 Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly
 30 1 5 10 15
 <210> 800
 <211> 255
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 35 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"
 <400> 800
 40 Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Glu Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Phe His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 45 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Lys Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Glu Asp Ser Ala Arg Thr Ala Asn

RU 2752918 C2

	65		70		75		80									
	Leu	Gln	Ile	Ser	Asn	Leu	Lys	Asn	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys
				85				90						95		
	Ala	Arg	Gly	Ala	Tyr	Tyr	Gly	Tyr	Arg	Asp	Trp	Phe	Thr	Tyr	Trp	Gly
5			100					105						110		
	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
			115					120						125		
	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val
			130					135						140		
10	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Ser	Ser	Gln	Ala	Val	Ser	Ala	Gly	Glu	Lys	Val
			145					150						155		
	Thr	Met	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Tyr	Ser	Glu	Asn	Lys
				165						170					175	
	Lys	Asn	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Lys
15			180							185					190	
	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg
			195							200					205	
	Phe	Ile	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser
			210					215						220		
20	Val	Gln	Ala	Glu	Asp	Leu	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Tyr	Asn
			225					230				235				240
	Phe	Pro	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys	
				245						250					255	
	<210> 801															
25	<211> 765															
	<212> ДНК															
	<213> Искусственная последовательность															
	<220>															
	<221> источник															
30	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"															
	<400> 801															
	caaattcaac	tggtccagtc	cggccctgag	ctgaagaagc	cgggagaatc	cgtgaagatc										60
	tcttgcaaga	cctcggagta	caccttcact	gactacgcct	tccactgggt	caagcaggca										120
35	cctgggaaag	gcctgaagtg	gatgggctgg	atcaacactt	actcggggaa	gccaacctac										180
	gccgatgatt	tcaagggaag	attcgtgttt	agcctggagg	actccgcccg	gacagctaac										240
	ctccaaatct	ccaaccttaa	gaacgaggac	actgcgacct	acttctgcgc	gcggggagcc										300
	tattacgggt	atcgcgactg	gttcacctac	tggggacagg	gcaccctcgt	gaccgtgtcc										360
	tccggcggtg	gaggctcagg	ggggggcggc	tcgggagggg	gtggaagcgg	aggaggaggc										420
40	tccgatattg	tgatgaccca	gaccccgtcg	agccaggcag	tgtccgctgg	agaaaaggct										480
	accatgtcct	gcaagagctc	acagtccctg	ttgtactccg	aaaacaagaa	gaattacctg										540
	gcctggtacc	agcagaagcc	cggacagtcc	cctaaactgc	tgatctactg	ggcctcgact										600
	agggaatctg	gcgtgcccga	ccgctttatc	ggaagcgggt	cagggactga	cttcaccctg										660
	accattagca	gcgtgcaggc	cgaggacctg	gcggtgtact	actgtcaaca	gtactacaac										720
45	ttcccgcctt	ggacttttcgg	cggtggaacg	aagctcgaac	tcaag											765
	<210> 802															
	<211> 858															
	<212> ДНК															

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

5

<400> 802

```

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg      60
ccccaaattc aactgggtcca gtccggccct gagctgaaga agccgggaga atccgtgaag      120
atctcctgca agacctcgga gtacaccttc actgactacg ccttccactg ggtcaagcag      180
10  gcacctggga aaggcctgaa gtggatgggc tggatcaaca cttactcggg gaagccaacc      240
tacgccgatg atttcaaggg aagattcgtg tttagcctgg aggactccgc ccggacagct      300
aacctccaaa tctccaacct taagaacgag gacactgcga cctacttctg cgcgcgggga      360
gcctattacg gttatcgcgga ctgggttcacc tactggggac agggcaccct cgtgaccgtg      420
tcctccggcg gtggaggctc aggggggggc ggctcgggag ggggtggaag cggaggagga      480
15  ggctccgata ttgtgatgac ccagacccccg tcgagccagg cagtgtccgc tggagaaaag      540
gtcaccatgt cctgcaagag ctcacagtcc ctgttgact ccgaaaacaa gaagaattac      600
ctggcctggg accagcagaa gcccgacag tcccctaaac tgctgatcta ctgggcctcg      660
actaggaat ctggcgtgcc cgaccgcttt atcggaagcg gttcaggac tgacttcacc      720
ctgaccatta gcagcgtgca ggccgaggac ctggcgggtg actactgtca acagtactac      780
20  aacttcccg cctggacttt cggcgggtgga acgaagctcg aactcaaggg atcgcaccac      840
catcaccatc atcatcac                                     858

```

<210> 803

<211> 286

<212> ПРТ

25

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

30

<400> 803

```

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1      5      10      15
His Ala Ala Arg Pro Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu
20     25     30
35  Lys Lys Pro Gly Glu Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Glu Tyr
40     35     40     45
Thr Phe Thr Asp Tyr Ala Phe His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys
50     55     60
Gly Leu Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Lys Pro Thr
40  65     70     75     80
Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Glu Asp Ser
85     90     95
Ala Arg Thr Ala Asn Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr
100    105    110
45  Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Ala Tyr Tyr Gly Tyr Arg Asp Trp
115    120    125
Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
130    135    140

```

	Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly	
	145 150 155 160	
	Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Gln Ala Val Ser	
	165 170 175	
5	Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu	
	180 185 190	
	Tyr Ser Glu Asn Lys Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro	
	195 200 205	
	Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser	
10	210 215 220	
	Gly Val Pro Asp Arg Phe Ile Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr	
	225 230 235 240	
	Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys	
	245 250 255	
15	Gln Gln Tyr Tyr Asn Phe Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys	
	260 265 270	
	Leu Glu Leu Lys Gly Ser His His His His His His His His	
	275 280 285	
	<210> 804	
20	<211> 1497	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<221> источник	
25	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"	
	<400> 804	
	atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg	60
	ccccaaattc aactgggtcca gtccggccct gagctgaaga agccgggaga atccgtgaag	120
30	atctcctgca agacctcgga gtacaccttc actgactacg ccttccactg ggtcaagcag	180
	gcacctggga aaggcctgaa gtggatgggc tggatcaaca cttactcggg gaagccaacc	240
	tacgccgatg atttcaaggg aagattcgtg tttagcctgg aggactccgc ccggacagct	300
	aacctccaaa tctccaacct taagaacgag gacactgcga cctacttctg cgcgcgggga	360
	gcctattacg gttatcgca ctggttcacc tactggggac agggcaccct cgtgaccgtg	420
35	tcctccggcg gtggaggctc aggggggggc ggctcgggag ggggtggaag cggaggagga	480
	ggctccgata ttgtgatgac ccagaccccg tcgagccagg cagtgtccgc tggagaaaag	540
	gtcaccatgt cctgcaagag ctcacagtcc ctgttgtact ccgaaaacaa gaagaattac	600
	ctggcctggt accagcagaa gcccgacag tcccctaaac tgctgatcta ctgggcctcg	660
	actagggaat ctggcgtgcc cgaccgcttt atcggaagcg gttcagggaac tgacttcacc	720
40	ctgaccatta gcagcgtgca ggccgaggac ctggcggtgt actactgtca acagtactac	780
	aacttcccgc cctggacttt cggcggtgga acgaagctcg aactcaagac cactacccca	840
	gcaccgaggc caccaccccc ggctcctacc atcgctctcc agcctctgtc cctgcgtccg	900
	gaggcatgta gaccgcgacg tgggtggggcc gtgcataccc ggggtcttga cttcgctgc	960
	gatatctaca tttgggcccc tctggctggt acttgcgggg tcctgctgct ttactcgtg	1020
45	atcactcttt actgtaagcg cggtcggaag aagctgctgt acatctttaa gcaacccttc	1080
	atgaggcctg tgcagactac tcaagaggag gacggctgtt catgccggtt ccagaggag	1140
	gaggaaggcg gctgcgaact gcgcgtgaaa ttcagccgca gcgcagatgc tccagcctac	1200
	aagcaggggc agaaccagct ctacaacgaa ctcaatcttg gtcggagaga ggagtacgac	1260

```

gtgctggaca agcggagagg acgggaccca gaaatgggcg ggaagccgcg cagaaagaat      1320
ccccaaagagg gcctgtacaa cgagctccaa aaggataaga tggcagaagc ctatagcgag      1380
attggtatga aaggggaaacg cagaagaggc aaaggccacg acggactgta ccagggactc      1440
agcaccgcca ccaaggacac ctatgacgct cttcacatgc aggcctgcc gcctcgg      1497
5  <210> 805
    <211> 499
    <212> ПРТ
    <213> Искусственная последовательность
    <220>
10  <221> источник
    <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
        полипептид"
    <400> 805
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
15  1          5          10          15
His Ala Ala Arg Pro Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu
        20          25          30
Lys Lys Pro Gly Glu Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Glu Tyr
        35          40          45
20  Thr Phe Thr Asp Tyr Ala Phe His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys
        50          55          60
Gly Leu Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Lys Pro Thr
65          70          75          80
Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Glu Asp Ser
25          85          90          95
Ala Arg Thr Ala Asn Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr
        100          105          110
Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Ala Tyr Tyr Gly Tyr Arg Asp Trp
        115          120          125
30  Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
        130          135          140
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145          150          155          160
Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Gln Ala Val Ser
35          165          170          175
Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu
        180          185          190
Tyr Ser Glu Asn Lys Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
        195          200          205
40  Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
        210          215          220
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ile Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
225          230          235          240
Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys
45          245          250          255
Gln Gln Tyr Tyr Asn Phe Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
        260          265          270
Leu Glu Leu Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala

```

RU 2752918 C2

	275		280		285
	Pro Thr Ile Ala Ser Gln	Pro Leu Ser Leu Arg	Pro Glu Ala Cys Arg		
	290	295	300		
5	Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys				
	305	310	315		320
	Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu				
		325	330		335
	Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu				
		340	345		350
10	Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln				
		355	360		365
	Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly				
		370	375		380
15	Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr				
		385	390		395
	Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg				
		405	410		415
	Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met				
		420	425		430
20	Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu				
		435	440		445
	Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys				
		450	455		460
25	Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu				
		465	470		475
	Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu				
		485	490		495
	Pro Pro Arg				
	<210> 806				
30	<211> 248				
	<212> ПРТ				
	<213> Искусственная последовательность				
	<220>				
	<221> источник				
35	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"				
	<400> 806				
	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg				
	1	5	10		15
40	Ser Leu Lys Leu Ser Cys Leu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Tyr				
		20	25		30
	Gly Met Asn Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val				
		35	40		45
45	Ala Ser Ile Ser Ser Thr Ser Ile Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Val				
		50	55		60
	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr				
		65	70		75
	Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys				

RU 2752918 C2

		85		90		95	
		Ala Arg His Asp Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met					
		100		105		110	
		Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly					
5		115		120		125	
		Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Val Leu Thr Gln Pro					
		130		135		140	
		Lys Ser Val Ser Thr Ser Leu Glu Ser Thr Val Lys Leu Ser Cys Lys					
		145		150		155	
10		Ile Asn Ser Gly Asn Ile Gly Ser Tyr Phe Ile His Trp Tyr Gln Gln					
		165		170		175	
		His Glu Gly Arg Ser Pro Thr Thr Met Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg					
		180		185		190	
		Pro His Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser					
15		195		200		205	
		Asn Ser Ala Phe Leu Thr Ile Asn Asn Val Gln Thr Glu Asp Glu Ala					
		210		215		220	
		Ile Tyr Phe Cys His Ser Tyr Asp Ser Gly Ile Asn Ile Val Phe Gly					
		225		230		235	
20		Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu					
		245					
		<210> 807					
		<211> 744					
		<212> ДНК					
25		<213> Искусственная последовательность					
		<220>					
		<221> источник					
		<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"					
30		<400> 807					
		gaggtgcagc tcgtcgaatc cgggtggagga ctggtgcagc caggaagatc cctgaagctg				60	
		tcctgtctcg cctcgggctt cactttctcc aaatacggca tgaattggat tcgccaggca				120	
		cccggaaagg ggctggaatg ggtggccagc atcagctcga ctagcatcta catctactat				180	
		gccgataccg tcaagggccg cttcactatc tcccgcgaga acgctaagaa caccctttac				240	
35		ttgcaaatga cctccctgag gtccgaagat accgccctgt actattgcgc ccggcacgac				300	
		tactcatcct actcctactg gggacaggga gtcattggtga ccgtgtcctc cggcggtgga				360	
		ggctcagggg ggggcggtc gggaggggt ggaagcggag gaggaggctc ccaagtcgtg				420	
		ctgacgcaac ccaagtccgt gagcaccagc ctggagagca ccgtgaagct cagctgcaag				480	
		attaactcgg gcaacattgg gtcctacttc atccattggt accagcagca cgaaggacgg				540	
40		tcccctacca ctatgatcta ccgggacgac aagcggccgc acggagtgcc ggacagattc				600	
		tcgggttcaa tcgattcctc atctaactcg gcgtttctca ccatcaacaa cgtgcagacc				660	
		gaggacgaag cgatctactt ctgccactcc tacgactcgg gtattaacat tgtgttcggc				720	
		ggcgggacta agctgacagt gctg				744	
		<210> 808					
45		<211> 837					
		<212> ДНК					
		<213> Искусственная последовательность					
		<220>					

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 808

```

5  atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg      60
   cccgaggtgc agctcgtcga atccgggtgga ggactgggtgc agccaggaag atccctgaag      120
   ctgtcctgtc tcgcctcggg cttcactttc tccaaatacg gcatgaattg gattcgccag      180
   gcacccggaa aggggctgga atgggtggcc agcatcagct cgactagcat ctacatctac      240
   tatgccgata ccgtcaaggg ccgcttcact atctcccgcg agaacgctaa gaacaccctt      300
10  tacttgcaaa tgacctccct gaggtccgaa gataccgccc tgtactattg cgcccggcac      360
   gactactcat cctactccta ctggggacag ggagtcattg tgaccgtgtc ctccggcggt      420
   ggaggctcag gggggggcgg ctcgggaggg ggtggaagcg gaggaggagg ctcccaagtc      480
   gtgctgacgc aaccaagtc cgtgagcacc agcctggaga gcaccgtgaa gctcagctgc      540
   aagattaact cgggcaacat tgggtcctac ttcattccatt ggtaccagca gcacgaagga      600
15  cgggtccccta ccactatgat ctaccgggac gacaagcggc cgcacggagt gccggacaga      660
   ttctcgggtt caatcgattc ctcatctaac tcggcgtttc tcaccatcaa caacgtgcag      720
   accgaggacg aagcgatcta cttctgccac tcctacgact cgggtattaa cattgtgttc      780
   ggcggcggga ctaagctgac agtgctggga tcgcaccacc atcaccatca tcatcac      837

```

<210> 809

20 <211> 279

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 809

```

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1           5           10          15
30  His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
     20           25           30
Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Lys Leu Ser Cys Leu Ala Ser Gly Phe
     35           40           45
Thr Phe Ser Lys Tyr Gly Met Asn Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys
35     50           55           60
Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ser Ser Thr Ser Ile Tyr Ile Tyr
65           70           75           80
Tyr Ala Asp Thr Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala
     85           90           95
40  Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
     100          105          110
Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg His Asp Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Trp
     115          120          125
Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
45     130          135          140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val
145          150          155          160
Val Leu Thr Gln Pro Lys Ser Val Ser Thr Ser Leu Glu Ser Thr Val

```

RU 2752918 C2

					165					170					175				
	Lys	Leu	Ser	Cys	Lys	Ile	Asn	Ser	Gly	Asn	Ile	Gly	Ser	Tyr	Phe	Ile			
					180					185					190				
	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	His	Glu	Gly	Arg	Ser	Pro	Thr	Thr	Met	Ile	Tyr			
5					195					200					205				
	Arg	Asp	Asp	Lys	Arg	Pro	His	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser			
					210					215					220				
	Ile	Asp	Ser	Ser	Ser	Asn	Ser	Ala	Phe	Leu	Thr	Ile	Asn	Asn	Val	Gln			
					225					230					235				240
10	Thr	Glu	Asp	Glu	Ala	Ile	Tyr	Phe	Cys	His	Ser	Tyr	Asp	Ser	Gly	Ile			
					245					250					255				
	Asn	Ile	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Ser	His			
					260					265					270				
	His	His	His	His	His	His	His												
15					275														
	<210>	810																	
	<211>	1476																	
	<212>	ДНК																	
	<213>	Искусственная последовательность																	
20	<220>																		
	<221>	источник																	
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"																	
	<400>	810																	
25	atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg													60
	cccgaggtgc	agctcgtcga	atccgggtgga	ggactgggtgc	agccaggaag	atccctgaag													120
	ctgtcctgtc	tcgcctcggg	cttcactttc	tccaaatacg	gcatgaattg	gattcgccag													180
	gcacccggaa	aggggctgga	atgggtggcc	agcatcagct	cgactagcat	ctacatctac													240
	tatgccgata	ccgtcaaggg	ccgcttcact	atctcccgcg	agaacgctaa	gaacaccctt													300
30	tacttgcaaa	tgacctccct	gaggtccgaa	gataccgccc	tgtactattg	cgcccggcac													360
	gactactcat	cctactccta	ctggggacag	ggagtcatgg	tgaccgtgtc	ctccggcggt													420
	ggaggctcag	gggggggagg	ctcgggaggg	ggtggaagcg	gaggaggagg	ctcccaagtc													480
	gtgctgacgc	aacccaagtc	cgtgagcacc	agcctggaga	gcaccgtgaa	gctcagctgc													540
	aagattaact	cgggcaacat	tgggtcctac	ttcatccatt	ggtaccagca	gcacgaagga													600
35	cgggtccccta	ccactatgat	ctaccgggac	gacaagcggc	cgcacggagt	gccggacaga													660
	ttctcgggtt	caatcgattc	ctcatctaac	tcggcgtttc	tcaccatcaa	caacgtgcag													720
	accgaggacg	aagcgatcta	cttctgccac	tcctacgact	cgggtattaa	cattgtgttc													780
	ggcggcgagg	ctaagctgac	agtgtctgac	actaccccag	caccgaggcc	accaccccgc													840
	gctcctacca	tcgcctccca	gcctctgtcc	ctgcgtccgg	aggcatgtag	accgcagct													900
40	ggtggggccg	tgcatacccg	gggtcttgac	ttcgctgcg	atatctacat	ttggggccct													960
	ctggctggta	cttgcgggggt	cctgctgctt	tcactcgtga	tcactcttta	ctgtaagcgc													1020
	ggtcggaaga	agctgctgta	catctttaag	caacccttca	tgaggcctgt	gcagactact													1080
	caagaggagg	acggctgttc	atgccgggttc	ccagaggagg	aggaaggcgg	ctgcgaactg													1140
	cgcgtgaaat	tcagccgcag	cgcagatgct	ccagcctaca	agcaggggca	gaaccagctc													1200
45	tacaacgaac	tcaatcttgg	tcggagagag	gagtacgacg	tgctggacaa	gcggagagga													1260
	cgggacccag	aaatggggcg	gaagccgcgc	agaaagaatc	ccaagagggg	cctgtacaac													1320
	gagctccaaa	aggataagat	ggcagaagcc	tatagcgaga	ttggtatgaa	aggggaacgc													1380
	agaagaggca	aaggccacga	cggactgtac	cagggactca	gcaccgccac	caaggacacc													1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg

<210> 811

<211> 492

<212> ПРТ

5 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

10 <400> 811

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu

20 25 30

15 Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Lys Leu Ser Cys Leu Ala Ser Gly Phe

35 40 45

Thr Phe Ser Lys Tyr Gly Met Asn Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ser Ser Thr Ser Ile Tyr Ile Tyr

20 65 70 75 80

Tyr Ala Asp Thr Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala

85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr

100 105 110

25 Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg His Asp Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Trp

115 120 125

Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val

30 145 150 155 160

Val Leu Thr Gln Pro Lys Ser Val Ser Thr Ser Leu Glu Ser Thr Val

165 170 175

Lys Leu Ser Cys Lys Ile Asn Ser Gly Asn Ile Gly Ser Tyr Phe Ile

180 185 190

35 His Trp Tyr Gln Gln His Glu Gly Arg Ser Pro Thr Thr Met Ile Tyr

195 200 205

Arg Asp Asp Lys Arg Pro His Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

210 215 220

Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Phe Leu Thr Ile Asn Asn Val Gln

40 225 230 235 240

Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys His Ser Tyr Asp Ser Gly Ile

245 250 255

Asn Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Thr Thr

260 265 270

45 Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro

275 280 285

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

290 295 300

RU 2752918 C2

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
 305 310 315 320
 Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
 325 330 335
 5 Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
 340 345 350
 Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
 355 360 365
 Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
 10 370 375 380
 Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu
 385 390 395 400
 Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
 405 410 415
 15 Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
 420 425 430
 Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
 435 440 445
 Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
 20 450 455 460
 Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
 465 470 475 480
 Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 485 490
 25 <210> 812
 <211> 251
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 30 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 812
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 35 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Lys Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 40 Ala Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
 45 85 90 95
 Arg His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

	115		120		125	
	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr					
	130		135		140	
	Gln Thr Pro Ser Ser Gln Ala Val Ser Ala Gly Glu Lys Val Thr Met					
5	145		150		155	160
	Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Asn Lys Lys Asn					
		165		170		175
	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu					
		180		185		190
10	Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ile					
		195		200		205
	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln					
		210		215		220
	Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Phe Pro					
15	225		230		235	240
	Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys					
		245		250		
	<210> 813					
	<211> 753					
20	<212> ДНК					
	<213> Искусственная последовательность					
	<220>					
	<221> источник					
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический					
25	полинуклеотид"					
	<400> 813					
	gaagtgcagc ttgtggagtc tggcggcggt ctggtgcagc cgggaagatc cctgaagctg					60
	tcatgcgccg cgtccgggtt taccttccgc gattactaca tggcctgggt cagacaggca					120
	cctaagaagg ggctggaatg ggtggcatcc atctcatatg aaggaaaccc gtactacgga					180
30	gactcgtgta aaggccgctt cactatctca cggaacaacg ctaagagcac gctgtacttg					240
	caaatgaact ccctccggtc ggaggacaca gccacttact actgtgcccg gcacgaccat					300
	aacaacgtcg attggttcgc ctactgggggt caaggaaccc tcgtgaccgt gtcctccggc					360
	ggtggaggct cagggggggg cggctcggga gggggtggaa gcggaggagg aggctccgac					420
	atcgtgatga ctcagactcc aagcagccag gccgtgtccg ccggagagaa agtcaccatg					480
35	tcgtgcaaga gctcccagtc cctgctgtac tccgaaaaca agaagaatta tctgcctgg					540
	taccagcaga agcctggaca gtccccgaag ctctgatct tttgggcgtc gaccagggaa					600
	tccggcgtgc ccgatcgctt cattggctcc ggttccggca ccgacttcac cctgaccatt					660
	agcagcgtcc aggcggagga cctggctgtg tactactgcc aacagtacta caacttcccc					720
	actttcggat cgggggaccaa gctggagatc aag					753
40	<210> 814					
	<211> 846					
	<212> ДНК					
	<213> Искусственная последовательность					
	<220>					
45	<221> источник					
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический					
	полинуклеотид"					
	<400> 814					

	atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg	60
	cccgaagtgc agcttgtgga gtctggcggc ggtctggtgc agccgggaag atccctgaag	120
	ctgtcatgcg ccgctgccgg gtttaccttc cgcgattact acatggcctg ggtcagacag	180
	gcacctaaaga aggggctgga atgggtggca tccatctcat atgaaggaaa cccgtactac	240
5	ggagactcgg tgaaaggccg cttcactatc tcacggaaca acgctaagag cacgctgtac	300
	ttgcaaataga actccctccg gtcggaggac acagccactt actactgtgc ccggcacgac	360
	cataacaacg tcgattggtt cgcctactgg ggtcaaggaa ccctcgtgac cgtgtcctcc	420
	ggcgggtggag gctcaggggg gggcggctcg ggaggggggtg gaagcggagg aggaggctcc	480
	gacatcgtga tgactcagac tccaagcagc caggccgtgt ccgccggaga gaaagtcacc	540
10	atgtcgtgca agagctccca gtccctgctg tactccgaaa acaagaagaa ttatctcgcc	600
	tggtaccagc agaagcctgg acagtccccg aagctcctga tcttttgggc gtcgaccagg	660
	gaatccggcg tgcccgatcg cttcattggc tccgggttccg gcaccgactt caccctgacc	720
	attagcagcg tccaggcggg ggacctgggt gtgtactact gccaacagta ctacaacttc	780
	cccactttcg gatcgggggac caagctggag atcaagggat cgcaccacca tcaccatcat	840
15	catcac	846
	<210> 815	
	<211> 282	
	<212> ПРТ	
	<213> Искусственная последовательность	
20	<220>	
	<221> источник	
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"	
	<400> 815	
25	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu	
	1 5 10 15	
	His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu	
	20 25 30	
	Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe	
30	35 40 45	
	Thr Phe Arg Asp Tyr Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Lys Lys	
	50 55 60	
	Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr	
	65 70 75 80	
35	Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Lys	
	85 90 95	
	Ser Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala	
	100 105 110	
	Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala	
40	115 120 125	
	Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly	
	130 135 140	
	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser	
	145 150 155 160	
45	Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Gln Ala Val Ser Ala Gly	
	165 170 175	
	Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser	
	180 185 190	

Glu Asn Lys Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
195 200 205
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
210 215 220
5 Pro Asp Arg Phe Ile Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
225 230 235 240
Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
245 250 255
Tyr Tyr Asn Phe Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
10 260 265 270
Gly Ser His His His His His His His
275 280
<210> 816
<211> 1485
15 <212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
20 полинуклеотид"
<400> 816
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
cccgaagtgc agcttgtgga gtctggcggc ggtctggtgc agccgggaag atccctgaag 120
ctgtcatgcg ccgcgtcccg gtttaccttc cgcgattact acatggcctg ggtcagacag 180
25 gcacctaaaga aggggctgga atgggtggca tccatctcat atgaaggaaa cccgtactac 240
ggagactcgg tgaaaggccg cttcactatc tcacggaaca acgctaagag cacgctgtac 300
ttgcaaatga actccctccg gtcggaggac acagccactt actactgtgc ccggcacgac 360
cataacaacg tcgattgggt cgcctactgg ggtcaaggaa ccctcgtgac cgtgtcctcc 420
ggcgggtggag gctcaggggg gggcggctcg ggagggggtg gaagcggagg aggaggctcc 480
30 gacatcgtga tgactcagac tccaagcagc caggccgtgt ccgccggaga gaaagtcacc 540
atgtcgtgca agagctccca gtccctgctg tactccgaaa acaagaagaa ttatctcgcc 600
tggtaccagc agaagcctgg acagtccccg aagctcctga tcttttgggc gtcgaccagg 660
gaatccggcg tgcccgatcg cttcattggc tccggttccg gcaccgactt caccctgacc 720
attagcagcg tccaggcgga ggacctggct gtgtactact gccaacagta ctacaacttc 780
35 cccactttcg gatcggggac caagctggag atcaagacca ctaccccgac accgaggcca 840
cccaccccg gctcctaccat cgcctcccag cctctgtccc tgcgtccgga ggcattgata 900
ccgcagctg gtggggccgt gcatacccg ggtcttgact tcgcctgcga tatctacatt 960
tgggccccctc tggctggtac ttgcgggggtc ctgctgcttt cactcgtgat cactctttac 1020
tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg 1080
40 cagactactc aagaggagga cggctgttca tgccggttcc cagaggagga ggaaggcggc 1140
tgcgaaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc gcagatgctc cagcctacaa gcaggggcag 1200
aaccagctct acaacgaact caatcttggg cggagagagg agtacgacgt gctggacaag 1260
cggagaggac gggaccaga aatgggcggg aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc 1320
ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg gcagaagcct atagcgagat tggatatgaaa 1380
45 ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac ggactgtacc agggactcag caccgccacc 1440
aaggacacct atgacgctct tcacatgcag gccctgccgc ctcgg 1485
<210> 817
<211> 495

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

5 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 817

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

RU 2 752 918 C2

					325					330					335	
	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe
					340					345					350	
	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly
5					355					360					365	
	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg
					370					375					380	
	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln
10	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp
					405					410					415	
	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro
					420					425					430	
	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp
15					435					440					445	
	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg
					450					455					460	
	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr
					465					470						480
20	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg	
					485					490					495	
	<210> 818															
	<211> 251															
	<212> ПРТ															
25	<213> Искусственная последовательность															
	<220>															
	<221> источник															
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"															
30	<400> 818															
	Gln	Val	Thr	Leu	Lys	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Ile	Leu	Gln	Pro	Ser	Gln
	1				5					10					15	
	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Phe	Thr	Arg	Phe	Ser	Leu	Ser	Thr	Tyr
					20					25					30	
35	Gly	Met	Ser	Val	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Ser	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu
					35					40					45	
	Trp	Leu	Ala	Asp	Ile	Trp	Trp	Asp	Asp	Asp	Lys	His	Tyr	Asn	Pro	Ser
					50					55					60	
	Leu	Lys	Asn	Arg	Leu	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Ala
40																
	65															80
	Phe	Leu	Lys	Ile	Thr	Asn	Val	Asp	Thr	Ala	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr
					85					90					95	
	Cys	Ala	Arg	Ser	Ser	Thr	Thr	Asp	Gly	Ile	Val	Thr	Tyr	Val	Met	Asp
					100					105					110	
45	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Ala	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
					115					120					125	
	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
					130					135					140	

Asp Val Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Leu Leu Ser Ala Ser Val Gly
145 150 155 160
Asp Ala Val Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ile Asn Arg Tyr
165 170 175
5 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Glu Gly Pro Arg Leu Leu Ile
180 185 190
Tyr Ser Ala Asn Ser Leu Gln Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
195 200 205
Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Ser Pro Gln Pro
10 210 215 220
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln His Asn Ser Trp Pro Leu
225 230 235 240
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245 250
15 <210> 819
<211> 753
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
20 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полинуклеотид"
<400> 819
caagtacacgc tgaaggaatc gggccctgga attctgcagc caagccagac cctctcgctt 60
25 acttgacact tcacccgctt ctactgtcc acttacggaa tgtccgtggg atggattcgg 120
cagcccagcg gaaagggttt ggagtggctg gccgacattt ggtgggatga cgacaagcat 180
tacaacccta gcctgaagaa tcggctcacc atcagcaaag acacctcaa gaaccaggcg 240
ttcctgaaga tcaccaacgt ggataccgcc gacactgcaa catactattg tgcccgtctc 300
tcaaccaccg atgggatcgt gacctacgtg atggacgtct ggggccaggg agcttccgtg 360
30 accgtgtcct ccggcggtgg aggctcaggg gggggcggtc cgaggagggg tggaagcgga 420
ggaggaggct ccgacgtgca gatgactcag tccccgtcgc tcctgtccgc ctccgtcggc 480
gacgccgtga ctattaactg caaggcgtcc cagaacatca atcggtacct gaactggtac 540
cagcaaaaac tgggagaagg gccgagactt ctcatctact ccgccaactc cctgcaaact 600
ggcatcccgt cgaggttcag cggatcaggc tctggtgccg acttcacttt gaccatcacg 660
35 agccctcagc ccgaagatgt ggccacctac ttctgcctcc aacacaactc ctggcccctg 720
acctttgggt ccgggcacca gctggagatc aag 753
<210> 820
<211> 846
<212> ДНК
40 <213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полинуклеотид"
45 <400> 820
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
ccccaaagtca cgctgaagga atcgggccct ggaattctgc agccaagcca gaccctctcg 120
cttacttgca ccttcacccg cttctcactg tccacttacg gaatgtccgt gggatggatt 180

cggcagccca gcggaagggg tttggagtgg ctggccgaca tttggtggga tgacgacaag 240
 cattacaacc ctacgctgaa gaatcggctc accatcagca aagacacctc caagaaccag 300
 gcgttcctga agatcaccaa cgtggatacc gccgacactg caacatacta ttgtgcccgc 360
 tcctcaacca ccgatgggat cgtgacctac gtgatggacg tctggggcca gggagcttcc 420
 5 gtgaccgtgt cctccggcgg tggaggctca ggggggggcg gctcgggagg gggtggaagc 480
 ggaggaggag gctccgacgt gcagatgact cagtccccgt cgctcctgtc cgctccgctc 540
 ggcgacgccg tgactattaa ctgcaaggcg tcccagaaca tcaatcggtg cctgaactgg 600
 taccagcaaa aactgggaga agggccgaga cttctcatct actccgcca ctcctgcaa 660
 actggcatcc cgctcagaggtt cagcggatca ggctctggtg ccgacttcac tttgaccatc 720
 10 acgagccctc agcccgaaga tgtggccacc tacttctgcc tccaacacaa ctctggccc 780
 ctgacctttg gttcgggcac caagctggag atcaagggat cgcaccacca tcaccatcat 840
 catcac 846
 <210> 821
 <211> 282
 15 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 20 полипептид"
 <400> 821
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile
 25 20 25 30
 Leu Gln Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Phe Thr Arg Phe
 35 40 45
 Ser Leu Ser Thr Tyr Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser
 50 55 60
 30 Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys
 65 70 75 80
 His Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asn Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr
 85 90 95
 Ser Lys Asn Gln Ala Phe Leu Lys Ile Thr Asn Val Asp Thr Ala Asp
 35 100 105 110
 Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ser Thr Thr Asp Gly Ile Val
 115 120 125
 Thr Tyr Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Ala Ser Val Thr Val Ser
 130 135 140
 40 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 145 150 155 160
 Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Leu Leu
 165 170 175
 Ser Ala Ser Val Gly Asp Ala Val Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln
 45 180 185 190
 Asn Ile Asn Arg Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Glu Gly
 195 200 205
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Asn Ser Leu Gln Thr Gly Ile Pro

RU 2752918 C2

	210	215	220	
	Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile			
	225	230	235	240
	Thr Ser Pro Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln His			
5	245	250	255	
	Asn Ser Trp Pro Leu Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
	260	265	270	
	Gly Ser His His His His His His His His			
	275	280		
10	<210> 822			
	<211> 1485			
	<212> ДНК			
	<213> Искусственная последовательность			
	<220>			
15	<221> источник			
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"			
	<400> 822			
	atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg			60
20	ccccaaagtca cgctgaagga atcgggccct ggaattctgc agccaagcca gaccctctcg			120
	cttacttgca ccttcaccgc cttctcactg tccacttacg gaatgtccgt gggatggatt			180
	cggcagccca gcggaagggt tttggagtgg ctggccgaca tttggtggga tgacgacaag			240
	cattacaacc ctacgctgaa gaatcggctc accatcagca aagacacctc caagaaccag			300
	gcgttcctga agatcaccaa cgtggatacc gccgacactg caacatacta ttgtgcccgc			360
25	tcctcaacca ccgatgggat cgtgacctac gtgatggacg tctggggcca gggagcttcc			420
	gtgaccgtgt cctccggcgg tggaggctca ggggggggcg gctcgggagg gggtggaagc			480
	ggaggaggag gctccgacgt gcagatgact cagtccccgt cgctcctgtc cgctccgtc			540
	ggcgacgccg tgactattaa ctgcaaggcg tcccagaaca tcaatcggta cctgaactgg			600
	taccagcaaa aactgggaga agggccgaga cttctcatct actccgcaa ctccctgcaa			660
30	actggcatcc cgtcgagggt cagcggatca ggctctgggt ccgacttcac tttgaccatc			720
	acgagccctc agcccgaaga tgtggccacc tacttctgcc tccaacacaa ctctggccc			780
	ctgacctttg gttcgggcac caagctggag atcaagacca ctaccccagc accgaggcca			840
	cccaccccg ctcctaccat cgcctcccag cctctgtccc tgcgtccgga ggcattgata			900
	cccgagctg gtggggccgt gcatacccg ggtcttgact tcgcctgcga tatctacatt			960
35	tgggccccctc tggctggtac ttgcgggggtc ctgctgcttt cactcgtgat cactctttac			1020
	tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac atctttaagc aacccttcac gaggcctgtg			1080
	cagactactc aagaggagga cggctgttca tgccgggttc cagaggagga ggaaggcggc			1140
	tgcgaaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc gcagatgctc cagcctacaa gcaggggcag			1200
	aaccagctct acaacgaact caatcttggg cggagagagg agtacgacgt gctggacaag			1260
40	cggagaggac gggacccaga aatgggcggg aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc			1320
	ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg gcagaagcct atagcgagat tggatatgaaa			1380
	ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac ggactgtacc agggactcag caccgccacc			1440
	aaggacacct atgacgctct tcacatgcag gccctgccgc ctcgg			1485
	<210> 823			
45	<211> 495			
	<212> ПРТ			
	<213> Искусственная последовательность			
	<220>			

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 823

5	Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu
	1				5					10					15	
	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	Thr	Leu	Lys	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Ile
				20						25					30	
	Leu	Gln	Pro	Ser	Gln	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Phe	Thr	Arg	Phe
10				35					40					45		
	Ser	Leu	Ser	Thr	Tyr	Gly	Met	Ser	Val	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Ser
		50					55					60				
	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu	Ala	Asp	Ile	Trp	Trp	Asp	Asp	Asp	Lys
	65					70					75					80
15	His	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	Asn	Arg	Leu	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Thr
					85					90					95	
	Ser	Lys	Asn	Gln	Ala	Phe	Leu	Lys	Ile	Thr	Asn	Val	Asp	Thr	Ala	Asp
				100						105					110	
	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Ser	Thr	Thr	Asp	Gly	Ile	Val
20				115						120				125		
	Thr	Tyr	Val	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Ala	Ser	Val	Thr	Val	Ser
				130					135				140			
	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
	145					150					155					160
25	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Val	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Leu	Leu
					165						170				175	
	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Ala	Val	Thr	Ile	Asn	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln
				180						185				190		
	Asn	Ile	Asn	Arg	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Leu	Gly	Glu	Gly
30			195					200					205			
	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ser	Ala	Asn	Ser	Leu	Gln	Thr	Gly	Ile	Pro
		210					215					220				
	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Ala	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile
	225				230					235					240	
35	Thr	Ser	Pro	Gln	Pro	Glu	Asp	Val	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Leu	Gln	His
				245						250					255	
	Asn	Ser	Trp	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
				260					265					270		
	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala
40				275					280					285		
	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly
		290					295					300				
	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile
	305					310					315					320
45	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val
				325						330					335	
	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe
				340						345					350	

RU 2752918 C2

Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
 355 360 365
 Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg
 370 375 380
 5 Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln
 385 390 395 400
 Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp
 405 410 415
 10 Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
 420 425 430
 Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
 435 440 445
 Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
 450 455 460
 15 Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
 465 470 475 480
 Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 485 490 495
 <210> 824
 20 <211> 248
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 824
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Thr
 1 5 10 15
 30 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser
 20 25 30
 Gly Met Gln Trp Ile Arg Gln Ala Pro Lys Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Ser Gly Ile Tyr Tyr Asp Ser Tyr Lys Lys Ser Tyr Ala Asp Ser Val
 35 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 40 Ala Lys Ser Ala Tyr Tyr Gly Tyr Lys Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
 45 130 135 140
 Met Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Lys Val
 145 150 155 160
 Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asn Ile Asn Lys Tyr Ile Ala Trp

		165		170		175	
		Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu Leu Ile Arg Tyr Thr					
		180		185		190	
		Ser Thr Leu Glu Ser Gly Thr Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser					
5		195		200		205	
		Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Val Glu Ser Gly Asp Val					
		210		215		220	
		Ala Ser Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asp Leu Pro Tyr Thr Phe Gly					
		225		230		235	240
10		Pro Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys					
		245					
		<210> 825					
		<211> 744					
		<212> ДНК					
15		<213> Искусственная последовательность					
		<220>					
		<221> источник					
		<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"					
20		<400> 825					
		gaggtccagc ttgtggaatc aggaggcgga ctcgtccagc cgggtactag cctgaagctc				60	
		agctgtgtgg ccagcgggttt taccttctcg tcctccggga tgcagtggat tcggcaggct				120	
		cccaagaagg gactggaatg gatctcgggc atctactacg actcgtacaa gaagtcctac				180	
		gccgattccg tgaaaggctc ctccaccatc tcccgggaca acagcaagaa cactctgtac				240	
25		ctcgagatga actccttgcg ctccgaggat accgcaacct attactgctc caagtcggcc				300	
		tactacggct acaaggacta ctccgactat tggggccagg gaggatggg gaccgtgtcc				360	
		tccggcgggtg gaggtctcagg ggggggcggc tcgggagggg gtggaagcgg aggaggaggc				420	
		tccgacatcc aaatgacaca gtcacccct tctctttccg cgagcctggg agataaggtc				480	
		accattacgt gccaagcgtc ccagaacatc aacaagtaca tcgcctggta ccagcagaaa				540	
30		ccgggaaagg ccccgcggtc gctgattaga tacacctcga ctctggaatc cggcactcca				600	
		tcaagattca gcggtctccg cagcgggagg gactactcgt tctccatctc caatgtggag				660	
		tccggggacg tggccagcta ctattgcctg caatacgacg atctgcccta caccttcgga				720	
		cctggaacca agctggaact caag				744	
		<210> 826					
35		<211> 837					
		<212> ДНК					
		<213> Искусственная последовательность					
		<220>					
		<221> источник					
40		<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"					
		<400> 826					
		atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg				60	
		cccagggtcc agcttgtgga atcaggaggc ggactcgtcc agccgggtac tagcctgaag				120	
45		ctcagctgtg tggccagcgg ttttaccttc tcgtcctccg ggatgcagtg gattcggcag				180	
		gctcccaaga agggactgga atggatctcg ggcactact acgactcgta caagaagtcc				240	
		tacgccgatt ccgtgaaagg tcgcttcacc atctcccggg acaacagcaa gaacactctg				300	
		tacctcgaga tgaactcctt gcgctccgag gataccgcaa cctattactg cgccaagtgc				360	

gcctactacg gctacaagga ctacttcgac tattggggcc agggagtgat ggtgaccgtg 420
tcctccggcg gtggaggctc aggggggggc ggctcgggag ggggtggaag cggaggagga 480
ggctccgaca tccaaatgac acagtcaccc ccttctcttt ccgcgagcct gggagataag 540
gtcaccatta cgtgcccaagc gtcccagaac atcaacaagt acatcgcttg gtaccagcag 600
5 aaaccgggaa agggccccgcg gctgctgatt agatacacct cgactctgga atccggcact 660
ccatcaagat tcagcggctc cggcagcggg agggactact cgttctccat ctccaatgtg 720
gagtcggggg acgtggccag ctactattgc ctgcaatacg acgatctgcc ctacaccttc 780
ggacctggaa ccaagctgga actcaaggga tcgcaccacc atcaccatca tcatcac 837
<210> 827
10 <211> 279
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
15 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 827
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
20 His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30
Val Gln Pro Gly Thr Ser Leu Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe
35 40 45
Thr Phe Ser Ser Ser Gly Met Gln Trp Ile Arg Gln Ala Pro Lys Lys
25 50 55 60
Gly Leu Glu Trp Ile Ser Gly Ile Tyr Tyr Asp Ser Tyr Lys Lys Ser
65 70 75 80
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95
30 Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110
Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Ala Tyr Tyr Gly Tyr Lys Asp Tyr
115 120 125
Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
35 130 135 140
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160
Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ser Ala Ser
165 170 175
40 Leu Gly Asp Lys Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asn Ile Asn
180 185 190
Lys Tyr Ile Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu
195 200 205
Leu Ile Arg Tyr Thr Ser Thr Leu Glu Ser Gly Thr Pro Ser Arg Phe
45 210 215 220
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Val
225 230 235 240
Glu Ser Gly Asp Val Ala Ser Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asp Leu

		245		250		255										
	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys	Gly	Ser	His
				260				265						270		
	His	His	His	His	His	His	His									

5 275

<210> 828

<211> 1476

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

10 <220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 828

15	atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg	60
	cccgaggtcc	agcttgtgga	atcaggaggc	ggactcgtcc	agccgggtac	tagcctgaag	120
	ctcagctgtg	tggccagcgg	ttttaccttc	tcgtcctccg	ggatgcagtg	gattcggcag	180
	gctcccaaga	agggactgga	atggatctcg	ggcatctact	acgactcgta	caagaagtcc	240
	tacgccgatt	ccgtgaaaag	tcgcttcacc	atctcccggg	acaacagcaa	gaacactctg	300
20	tacctcgaga	tgaactcctt	gcgctccgag	gataccgcaa	cctattactg	cgccaagtctg	360
	gcctactacg	gctacaagga	ctacttcgac	tattggggcc	agggagtgat	ggtgaccgtg	420
	tcctccggcg	gtggaggctc	aggggggggc	ggctcgggag	ggggtggaag	cggaggagga	480
	ggctccgaca	tccaaatgac	acagtcaccc	ccttctcttt	ccgcgagcct	gggagataag	540
	gtcaccatta	cgtgccaaag	gtcccagaac	atcaacaagt	acatcgccctg	gtaccagcag	600
25	aaaccgggaa	agggcccgcg	gctgctgatt	agatacacct	cgactctgga	atccggcact	660
	ccatcaagat	tcagcggctc	cggcagcggg	agggactact	cgttctccat	ctccaatgtg	720
	gagtcggggg	acgtggccag	ctactattgc	ctgcaatacg	acgatctgcc	ctacaccttc	780
	ggacctggaa	ccaagctgga	actcaagacc	actaccccag	caccgaggcc	acccaccccg	840
	gctcctacca	tcgcctccca	gcctctgtcc	ctgcgtccgg	aggcatgtag	acccgcagct	900
30	gggtggggccg	tgcatacccg	gggtcttgac	ttcgctcgcg	atatctacat	ttggggccct	960
	ctggctggta	cttgcggggt	cctgctgctt	tcactcgtga	tcactcttta	ctgtaagcgc	1020
	ggtcggaaga	agctgctgta	catctttaag	caacccttca	tgaggcctgt	gcagactact	1080
	caagaggagg	acggctgttc	atgccggttc	ccagaggagg	aggaaggcgg	ctgcgaactg	1140
	cgcgtgaaat	tcagccgcag	cgcagatgct	ccagcctaca	agcaggggca	gaaccagctc	1200
35	tacaacgaac	tcaatcttgg	tcggagagag	gagtacgacg	tgctggacaa	gcggagagga	1260
	cgggacccag	aaatgggcgg	gaagccgcgc	agaaaagaatc	ccaagaggg	cctgtacaac	1320
	gagctccaaa	aggataagat	ggcagaagcc	tatagcgaga	ttggtatgaa	aggggaacgc	1380
	agaagaggca	aaggccacga	cggactgtac	cagggactca	gcaccgccac	caaggacacc	1440
	tatgacgctc	ttcacatgca	ggccctgccg	cctcgg			1476

40 <210> 829

<211> 492

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

45 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 829

RU 2752918 C2

	Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu
	1				5					10					15	
	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu
				20					25					30		
5	Val	Gln	Pro	Gly	Thr	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Val	Ala	Ser	Gly	Phe
			35					40					45			
	Thr	Phe	Ser	Ser	Ser	Gly	Met	Gln	Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Lys	Lys
		50					55					60				
	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Ser	Gly	Ile	Tyr	Tyr	Asp	Ser	Tyr	Lys	Lys	Ser
10	65					70					75					80
	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser
					85					90					95	
	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Glu	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr
				100					105					110		
15	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys	Ser	Ala	Tyr	Tyr	Gly	Tyr	Lys	Asp	Tyr
			115					120					125			
	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Val	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly
		130					135					140				
	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly
20	145					150					155					160
	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Pro	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser
					165					170					175	
	Leu	Gly	Asp	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Asn	Ile	Asn
				180					185					190		
25	Lys	Tyr	Ile	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Arg	Leu
			195					200					205			
	Leu	Ile	Arg	Tyr	Thr	Ser	Thr	Leu	Glu	Ser	Gly	Thr	Pro	Ser	Arg	Phe
		210					215					220				
	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Arg	Asp	Tyr	Ser	Phe	Ser	Ile	Ser	Asn	Val
30	225					230					235					240
	Glu	Ser	Gly	Asp	Val	Ala	Ser	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	Tyr	Asp	Asp	Leu
				245						250					255	
	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys	Thr	Thr	Thr
				260					265					270		
35	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro
			275					280					285			
	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val
		290					295					300				
	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro
40	305					310					315					320
	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu
				325						330				335		
	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro
				340					345					350		
45	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys
			355					360					365			
	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe
		370					375					380				

RU 2752918 C2

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385 390 395 400
Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415
5 Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430
Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445
Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
10 450 455 460
Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480
Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490
15 <210> 830
<211> 250
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
20 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 830
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Leu Gln Pro Ser Gln
25 1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Phe Ala Gly Phe Ser Leu Asn Thr His
20 25 30
Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
30 Trp Leu Ala Asn Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asn Arg Leu Thr Met Ser Lys Asp Thr Ser Asn Asn Gln Ala
65 70 75 80
Phe Leu Lys Ile Thr Asn Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
35 85 90 95
Cys Ala Arg Ile Glu Gly Ser Pro Val Val Thr Thr Val Phe Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
40 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
130 135 140
Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
145 150 155 160
Arg Val Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ile Asn Arg Tyr Leu
45 165 170 175
Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
180 185 190
Asn Ala Asn Ser Leu Gln Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

RU 2752918 C2

	195	200	205	
	Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Ala			
	210	215	220	
	Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln His Asn Ser Arg Pro Leu Thr			
5	225	230	235	240
	Phe Gly Ser Gly Thr Ile Leu Glu Ile Lys			
	245	250		
	<210> 831			
	<211> 750			
10	<212> ДНК			
	<213> Искусственная последовательность			
	<220>			
	<221> источник			
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический			
15	полинуклеотид"			
	<400> 831			
	caagtcactc ttaaggaatc cgggccagga ctgttgacgc cgagccagac cctgtccctc			60
	acttgtacct tcgccggcctt ttcactgaac acccacggaa tgggcgtggg atggattagg			120
	cagccctcgg gaaagggact ggagtggctg gccaacattt ggtgggacga cgacaagtat			180
20	tacaaccgga gcctcaagaa ccgcctgact atgtccaagg atacctcaa caaccaggcc			240
	ttcctgaaaa tactaactgt ggataccgct gacaccgcaa cgtactactg cgcccgatc			300
	gaaggttccc ccgtcgtgac aactgtgttc gactactggg gacagggcgt gatggtgacc			360
	gtgtcctccg gcggtggagg ctacgggggg ggcggtcgg gaggggggtg aagcggagga			420
	ggaggctccg acatccaaat gacccagtca cctagctttc tgtcggcctc ggtcggcgac			480
25	agagtgacca ttaactgcaa agcgtcccag aacatcaacc gctacctgaa ttggtaccag			540
	cagaagctgg gggaagcccc gaagctgctg atctacaacg cgaacagcct ccagactggt			600
	attccttccc ggttctccgg gagcggctcg ggtaccgatt tcaccctcac catctcctcc			660
	cttcaaccgg ctgacgtggc cacctacttc tgcttgcaac ataattctcg gcctctgacc			720
	ttcgggaagcg gcactatcct cgagatcaag			750
30	<210> 832			
	<211> 843			
	<212> ДНК			
	<213> Искусственная последовательность			
	<220>			
35	<221> источник			
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический			
	полинуклеотид"			
	<400> 832			
	atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg			60
40	ccccaaagtca ctcttaagga atccgggcca ggactgttgc agccgagcca gaccctgtcc			120
	ctcacttgta ccttcgccgg cttttcactg aacacccacg gaatgggctt gggatggatt			180
	aggcagccct cgggaaaggg actggagtgg ctggccaaca tttggtggga cgacgacaag			240
	tattacaacc cgagcctcaa gaaccgcctg actatgtcca aggatacctc caacaaccag			300
	gccttcctga aaatcactaa cgtggatacc gctgacaccg caacgtacta ctgcgcccgg			360
45	atcgaagggtt ccccgctcgt gacaactgtg ttcgactact ggggacaggg cgtgatggtg			420
	accgtgtcct ccggcggtgg aggctcaggg gggggcggct cgggaggggg tggaagcgga			480
	ggaggaggct ccgacatcca aatgaccag tcacctagct ttctgtcggc ctcggtcggc			540
	gacagagtga ccattaactg caaagcgtcc cagaacatca accgctacct gaattggtac			600

cagcagaagc tgggggaagc cccgaagctg ctgatctaca acgcgaacag cctccagact 660
 ggtatttcctt cccggttctc cgggagcggc tcgggtaccg atttcaccct caccatctcc 720
 tcccttcaac ccgctgacgt ggccacctac ttctgcttgc aacataattc tcggcctctg 780
 accttcggaa gcggcactat cctcgagatc aagggatcgc accaccatca ccatcatcat 840
 5 cac 843
 <210> 833
 <211> 281
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 10 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 833
 15 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu
 20 25 30
 Leu Gln Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Phe Ala Gly Phe
 20 35 40 45
 Ser Leu Asn Thr His Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser
 50 55 60
 Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Ala Asn Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys
 65 70 75 80
 25 Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asn Arg Leu Thr Met Ser Lys Asp Thr
 85 90 95
 Ser Asn Asn Gln Ala Phe Leu Lys Ile Thr Asn Val Asp Thr Ala Asp
 100 105 110
 Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Glu Gly Ser Pro Val Val Thr
 30 115 120 125
 Thr Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser
 130 135 140
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 145 150 155 160
 35 Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser
 165 170 175
 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Asn
 180 185 190
 Ile Asn Arg Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Glu Ala Pro
 40 195 200 205
 Lys Leu Leu Ile Tyr Asn Ala Asn Ser Leu Gln Thr Gly Ile Pro Ser
 210 215 220
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 225 230 235 240
 45 Ser Leu Gln Pro Ala Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln His Asn
 245 250 255
 Ser Arg Pro Leu Thr Phe Gly Ser Gly Thr Ile Leu Glu Ile Lys Gly
 260 265 270

Ser His His His His His His His

275

280

<210> 834

<211> 1482

5 <212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

10

<400> 834

```

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg      60
ccccaagtca ctcttaagga atccggggcca ggactgttgc agccgagcca gaccctgtcc      120
ctcacttgta ccttcgccgg cttttcactg aacacccacg gaatgggcgt gggatggatt      180
15 aggcagccct cgggaaaggg actggagtg ctggccaaca ttggtggga cgacgacaag      240
tattacaacc cgagcctcaa gaaccgcctg actatgtcca aggatacctc caacaaccag      300
gccttcctga aaatcactaa cgtggatacc gctgacaccg caacgtacta ctgcgcccg      360
atcgaagggt ccccgctcgt gacaactgtg ttcgactact ggggacaggg cgtgatggtg      420
accgtgtcct ccggcggtgg aggctcaggg gggggcggtc cgggaggggg tggaagcgga      480
20 ggaggaggct ccgacatcca aatgaccag tcacctagct ttctgtcggc ctcggtcggc      540
gacagagtga ccattaactg caaagcgtcc cagaacatca accgctacct gaattggtac      600
cagcagaagc tgggggaagc cccgaagctg ctgatctaca acgcgaacag cctccagact      660
ggtattcctt cccggttctc cgggagcggc tcgggtaccg atttcaccct caccatctcc      720
tcccttcaac ccgctgacgt ggccacctac ttctgcttgc aacataattc tcggcctctg      780
25 accttcggaa gcggcactat cctcgagatc aagaccacta cccagcacc gaggccaccc      840
accccggtc ctaccatcgc ctcccagcct ctgtccctgc gtccggaggc atgtagacc      900
gcagctgggt gggccgtgca taccgggggt cttgacttcg cctgcgatat ctacatttg      960
gcccctctgg ctggtacttg cggggtcctg ctgctttcac tcgtgatcac tctttactgt      1020
aagcgcgggt ggaagaagct gctgtacatc tttaagcaac cttcatgag gcctgtgcag      1080
30 actactcaag aggaggacgg ctgttcacgc cggttcccag aggaggagga aggcggctgc      1140
gaactgcgcg tgaaattcag ccgcagcgca gatgctccag cctacaagca ggggcagaac      1200
cagctctaca acgaactcaa tcttggtcgg agagaggagt acgacgtgct ggacaagcgg      1260
agaggacggg acccagaaat gggcggaag ccgcgcagaa agaatcccca agagggcctg      1320
tacaacgagc tccaaaagga taagatggca gaagcctata gcgagattgg tatgaaagg      1380
35 gaacgcagaa gaggcaaggg ccacgacgga ctgtaccagg gactcagcac cgccaccaag      1440
gacacctatg acgctcttca catgcaggcc ctgccgcctc gg      1482

```

<210> 835

<211> 494

<212> ПРТ

40 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

45

<400> 835

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1

5

10

15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu

RU 2752918 C2

		20		25		30											
		Leu	Gln	Pro	Ser	Gln	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Phe	Ala	Gly	Phe
		35							40					45			
		Ser	Leu	Asn	Thr	His	Gly	Met	Gly	Val	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Ser
5		50						55					60				
		Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu	Ala	Asn	Ile	Trp	Trp	Asp	Asp	Asp	Lys
		65					70					75				80	
		Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	Asn	Arg	Leu	Thr	Met	Ser	Lys	Asp	Thr
					85						90					95	
10		Ser	Asn	Asn	Gln	Ala	Phe	Leu	Lys	Ile	Thr	Asn	Val	Asp	Thr	Ala	Asp
					100					105					110		
		Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ile	Glu	Gly	Ser	Pro	Val	Val	Thr
					115					120					125		
		Thr	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Val	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser
15		130						135					140				
		Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
		145					150					155				160	
		Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Phe	Leu	Ser
					165						170					175	
20		Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Asn	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Asn
					180					185					190		
		Ile	Asn	Arg	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Leu	Gly	Glu	Ala	Pro
					195				200					205			
		Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asn	Ala	Asn	Ser	Leu	Gln	Thr	Gly	Ile	Pro	Ser
25		210						215					220				
		Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser
		225					230					235				240	
		Ser	Leu	Gln	Pro	Ala	Asp	Val	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Leu	Gln	His	Asn
					245						250					255	
30		Ser	Arg	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Ile	Leu	Glu	Ile	Lys	Thr
					260					265					270		
		Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser
					275				280					285			
		Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly
35		290						295					300				
		Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp
		305					310				315					320	
		Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile
					325						330					335	
40		Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys
					340					345					350		
		Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys
					355				360				365				
		Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	
45		370						375				380					
		Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn
		385					390				395					400	
		Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val

		405		410		415											
	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	
				420					425					430			
	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	
5			435					440					445				
	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	
			450				455					460					
	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	
	465					470					475					480	
10	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg			
				485					490								
	<210> 836																
	<211> 248																
	<212> ПРТ																
15	<213> Искусственная последовательность																
	<220>																
	<221> источник																
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"																
20	<400> 836																
	Gln	Val	Thr	Leu	Lys	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Met	Leu	Gln	Pro	Ser	Lys	
	1				5					10					15		
	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ser	Phe	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Ser	Thr	Ser	
				20				25					30				
25	Gly	Met	Val	Val	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Ser	Gly	Lys	Ser	Leu	Glu	
			35				40					45					
	Trp	Leu	Ala	Ala	Ile	Ala	Trp	Asp	Gly	Asp	Lys	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser	
	50					55					60						
	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Val	Ser	Lys	Asp	Thr	Ser	Asn	Thr	Gln	Val	
30	65				70				75						80		
	Phe	Leu	Arg	Ile	Thr	Ser	Val	Asp	Ile	Ala	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	
				85				90					95				
	Cys	Thr	Arg	Arg	Asp	Tyr	Asp	Val	Gly	Tyr	Tyr	Tyr	Phe	Asp	Phe	Trp	
			100				105					110					
35	Gly	Gln	Gly	Val	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
			115				120					125					
	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Lys	Ile	
	130					135					140						
	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Thr	Ile	Thr	Ala	Ala	Ser	Pro	Gly	Glu	Lys	
40	145				150					155					160		
	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Leu	Ala	Ser	Ser	Arg	Val	Ser	Asn	Ile	Tyr	Trp	
				165				170				175					
	Tyr	Gln	Gln	Lys	Ser	Gly	Ala	Ser	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ser	Thr	
			180				185				190						
45	Ser	Ser	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Tyr	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	
			195				200				205						
	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Asn	Thr	Met	Glu	Ala	Glu	Asp	Ala	
	210					215					220						

Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Trp Ser Ser Asn Pro Trp Thr Phe Gly
 225 230 235 240
 Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 245

5 <210> 837
 <211> 744
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 10 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полинуклеотид"
 <400> 837
 caagtcaccc tgaagaatc ggggtcccga atgctgcagc catccaagac gctgtccctt 60
 15 acatgctcct tctccgggtt cagcctctca acttccggga tgggtggtgc atggatcaga 120
 cagccgagcg gaaagtcctt ggagtggctg gcggccatcg catgggatgg cgataagtac 180
 tacaacccga gcctgaagtc aagggtcact gtgtccaagg acacctcaa caccgaagtg 240
 ttcttccgga tcacctccgt ggacattgct gacaccgcca cctattactg cactcgccgg 300
 gactacgacg tgggctacta ctacttcgat ttctggggac aggggtgtcat ggtgaccgtg 360
 20 tcctccggcg gtggaggctc aggggggggc ggctcgggag ggggtggaag cggaggagga 420
 ggctccaaga ttgtgtgac ccagagcccc actattaccg ccgcctcccc gggggaaaag 480
 gtcaccatca cttgtctggc gtcctcacgc gtgtcgaata tctactggta tcagcagaag 540
 tccggcgcca gcccgaagct gctgatctac tcgacctcct ccctcgcgtc gggagtgcct 600
 taccggtttt ctggctcggg aagcgggaacc agctactcct tgaccatcaa caccatggaa 660
 25 gccgaggacg ctgccactta ctactgccac cagtggtcga gcaacccttg gactttcggg 720
 ggaggcacca aactcgagct caag 744
 <210> 838
 <211> 837
 <212> ДНК
 30 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полинуклеотид"
 35 <400> 838
 atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
 ccccaagtca ccctgaaaga atcgggtccc ggaatgctgc agccatcaa gacgctgtcc 120
 cttacatgct ccttctccgg gttcagcctc tcaacttccg ggatgggtgg gtcatggatc 180
 agacagccga gcggaaagtc cctggagtgg ctggcggccca tcgcatggga tggcgataag 240
 40 tactacaacc cgagcctgaa gtcaagggtc actgtgtcca aggacacctc caacacccaa 300
 gtgttccttc ggatcacctc cgtggacatt gctgacaccg ccacctatta ctgcactcgc 360
 cgggactacg acgtgggcta ctactacttc gatttctggg gacaggggtgt catggtgacc 420
 gtgtcctccg gcggtggagg ctacgggggg ggcggtcggg gaggggggtg aagcggagga 480
 ggaggctcca agattgtgct gacccagagc cccactatta ccgcccctc cccgggggaa 540
 45 aaggtcacca tcaattgtct ggcgtcctca cgcgtgtcga atatctactg gtatcagcag 600
 aagtccggcg ccagcccaa gctgctgac tactcgacct cctccctcgc gtcgggagtg 660
 ccttaccggg tttctggctc gggaagcgga accagctact ccttgacct caacaccatg 720
 gaagccgagg acgctgccac ttactactgc caccagtggg cgagcaacc ttggactttc 780

ggtggaggca ccaaactcga gctcaaggga tcgcaccacc atcaccatca tcatcac

<210> 839

<211> 279

<212> ПРТ

5 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

10 <400> 839

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

15 Leu Gln Pro Ser Lys Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe

35 40 45

Ser Leu Ser Thr Ser Gly Met Val Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ser

50 55 60

Gly Lys Ser Leu Glu Trp Leu Ala Ala Ile Ala Trp Asp Gly Asp Lys

20 65 70 75 80

Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Val Ser Lys Asp Thr

85 90 95

Ser Asn Thr Gln Val Phe Leu Arg Ile Thr Ser Val Asp Ile Ala Asp

100 105 110

25 Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr Arg Arg Asp Tyr Asp Val Gly Tyr Tyr

115 120 125

Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

30 145 150 155 160

Gly Gly Ser Lys Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Ile Thr Ala Ala

165 170 175

Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Ser Arg Val

180 185 190

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

195 200 205

Leu Ile Tyr Ser Thr Ser Ser Leu Ala Ser Gly Val Pro Tyr Arg Phe

210 215 220

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Asn Thr Met

40 225 230 235 240

Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Trp Ser Ser Asn

245 250 255

Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Gly Ser His

260 265 270

45 His His His His His His

275

<210> 840

<211> 1476

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

5 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 840

```

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg      60
ccccaaagtca ccctgaaaga atcgggtccc ggaatgctgc agccatccaa gacgctgtcc      120
10 cttacatgct ccttctccgg gttcagcctc tcaacttccg ggatgggtgg gtcatggatc      180
agacagccga gcggaagtc cctggagtgg ctggcggcca tcgcatggga tggcgataag      240
tactacaacc cgagcctgaa gtcaagggtc actgtgtcca aggacacctc caacacccaa      300
gtgttccttc ggatcacctc cgtggacatt gctgacaccg ccacctatta ctgcaactgc      360
cgggactacg acgtgggcta ctactacttc gatttctggg gacaggggtg catggtgacc      420
15 gtgtcctccg gcggtggagg ctacgggggg ggcggctcgg gaggggggtg aagcggagga      480
ggaggctcca agattgtgct gaccagagc cccactatta ccgccgcctc cccgggggaa      540
aaggctacca tcacttgtct ggcgtcctca cgcgtgtcga atatctactg gtatcagcag      600
aagtccggcg ccagcccca gctgctgatc tactcgacct cctccctcgc gtcgggagtg      660
ccttacccgt tttctggctc gggaagcgga accagctact ccttgaccat caacaccatg      720
20 gaagccgagg acgctgccac ttactactgc caccagtggg cgagcaacc ttggactttc      780
ggtggaggca ccaaactcga gctcaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccgcc      840
gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcattgag acccgagct      900
ggtggggccg tgcataccgc gggctttgac ttgcgtcgcg atatctacat ttggggccct      960
ctggctggta cttgcggggg cctgctgctt tcaactcgtg tcaactctta ctgtaagcgc      1020
25 ggtcgggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact      1080
caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg      1140
cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctaca agcaggggca gaaccagctc      1200
tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gactacgacg tgctggacaa gcggagagga      1260
cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac      1320
30 gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc      1380
agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc      1440
tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg      1476

```

<210> 841

<211> 492

35 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

40 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 841

```

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1           5           10          15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Met
45          20          25          30
Leu Gln Pro Ser Lys Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe
          35          40          45
Ser Leu Ser Thr Ser Gly Met Val Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ser

```

RU 2752918 C2

	50		55		60											
	Gly	Lys	Ser	Leu	Glu	Trp	Leu	Ala	Ala	Ile	Ala	Trp	Asp	Gly	Asp	Lys
	65					70					75					80
	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Val	Ser	Lys	Asp	Thr
5					85					90					95	
	Ser	Asn	Thr	Gln	Val	Phe	Leu	Arg	Ile	Thr	Ser	Val	Asp	Ile	Ala	Asp
				100					105					110		
	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Thr	Arg	Arg	Asp	Tyr	Asp	Val	Gly	Tyr	Tyr
				115					120					125		
10	Tyr	Phe	Asp	Phe	Trp	Gly	Gln	Gly	Val	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly
	130					135						140				
	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
	145					150						155				160
	Gly	Gly	Ser	Lys	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Thr	Ile	Thr	Ala	Ala
15					165					170					175	
	Ser	Pro	Gly	Glu	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Leu	Ala	Ser	Ser	Arg	Val
				180					185					190		
	Ser	Asn	Ile	Tyr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Ser	Gly	Ala	Ser	Pro	Lys	Leu
	195						200					205				
20	Leu	Ile	Tyr	Ser	Thr	Ser	Ser	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Tyr	Arg	Phe
	210					215						220				
	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Asn	Thr	Met
	225					230					235					240
	Glu	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	His	Gln	Trp	Ser	Ser	Asn
25					245					250					255	
	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys	Thr	Thr	Thr
				260					265					270		
	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro
	275						280					285				
30	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val
	290					295						300				
	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro
	305					310					315					320
	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu
35					325					330					335	
	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro
				340					345					350		
	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys
	355						360						365			
40	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe
	370					375						380				
	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu
	385					390					395					400
	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp
45					405					410					415	
	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys
				420					425					430		
	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala

RU 2752918 C2

435 440 445
 Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
 450 455 460
 Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
 5 465 470 475 480
 Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 485 490
 <210> 842
 <211> 247
 10 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 15 полипептид"
 <400> 842
 Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asn Thr Val Thr Gly Tyr
 20 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Lys Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60
 25 Lys Gly Arg Cys Val Phe Ser Leu Glu Ala Ser Ala Ser Thr Ala His
 65 70 75 80
 Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Tyr Lys Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
 30 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Ile Gln
 130 135 140
 35 Leu Thr Gln Ser Pro Ser Arg Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
 145 150 155 160
 Thr Leu Ser Cys Lys Gly Ser Gln Asn Ile Asn Asn Tyr Leu Ala Trp
 165 170 175
 Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asn Thr
 40 180 185 190
 Asn Asn Leu Gln Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 195 200 205
 Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Val
 210 215 220
 45 Ala Thr Tyr Phe Cys Cys Gln Tyr Asn Asn Gly Asn Thr Phe Gly Ala
 225 230 235 240
 Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 245

<210> 843
 <211> 741
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 5 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"
 <400> 843
 10 caaattcagt tgggtgcagtc cggcccggag ctgaagaagc ctggagaatc cgtgaagatc 60
 tcgtgcaaag cttccgggaa caccgtgacc ggatacgsaa tgcactgggt ccgccaggca 120
 ccgggaaagg gactgaagtg gatgggggtg atcaacacct acagcggaaa gccgacttac 180
 gccgatgact ttaagggacg ctgtgtgttc tccctggaag cgtccgcctc gactgcccac 240
 cttcaaattct ccaacctgaa gaatgaggac accgccactt acttctgcgc ccggagcacc 300
 15 tattacggct acaaggactg gttcgcgtat tggggccagg gcactctcgt gaccgtgtcc 360
 tccggcgggtg gaggtctcagg ggggggcggc tcgggagggg gtggaagcgg aggaggaggc 420
 tccaacatcc aactgactca gagccccagc cggctgtccg cctccgtggg ggacagggtc 480
 aactgagct gcaagggttc tcagaacatc aacaactacc tcgcgtggta ccagcagaag 540
 ctgggagagg cccccaagct gctcatctac aacaccaaca atctgcaaac tggcattcca 600
 20 tcgagattct caggatcagg gtccggtacc gactacacct tcacgatttc gggacttcag 660
 cctgaggatg tggccaccta cttctgctgt cagtacaaca acggcaacac cttcgggtgct 720
 ggcaccaagc tggaactcaa a 741
 <210> 844
 <211> 834
 25 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"
 30 <400> 844
 atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
 ccccaaatcc agttggtgca gtccggcccc gagctgaaga agcctggaga atccgtgaag 120
 atctcgtgca aagcttccgg gaacaccgtg accggatacg caatgcaact ggtccgccag 180
 35 gcaccgggaa agggactgaa gtggatgggg tggatcaaca cctacagcgg aaagccgact 240
 tacgccgatg actttaaggg acgctgtgtg ttctccctgg aagcgtccgc ctgactgcc 300
 catcttcaaa tctccaacct gaagaatgag gacaccgcca cttacttctg cgcccgagc 360
 acctattacg gctacaagga ctggttcgcg tattggggcc agggcactct cgtgaccgtg 420
 tcctccggcg gtggaggctc aggggggggg ggctcgggag ggggtggaag cggaggagga 480
 40 ggctccaaca tccaactgac tcagagcccc agccggctgt ccgcctccgt gggggacagg 540
 gtcacactga gctgcaaggg ttctcagaac atcaacaact acctcgcgtg gtaccagcag 600
 aagctgggag agggcccca gctgctcatc tacaacacca acaatctgca aactggcatt 660
 ccatcgagat tctcaggatc aggggtccgg accgactaca cttcacgat ttcgggactt 720
 cagcctgagg atgtggccac ctacttctgc tgtcagtaca acaacggcaa caccttcggt 780
 45 gctggacca agctggaact caaaggatcg caccaccatc accatcatca tcac 834
 <210> 845
 <211> 278
 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

5

<400> 845

```

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

```

<210> 846

<211> 1473

45

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 846

```

5  atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg      60
   ccccaaattc agttgggtgca gtccggcccc gagctgaaga agcctggaga atccgtgaag      120
   atctcgtgca aagcttcccg gaacaccgtg accggatacg caatgcactg ggtccgccag      180
   gcaccgggaa agggactgaa gtggatgggg tggatcaaca cctacagcgg aaagccgact      240
   tacgccgatg actttaaggg acgctgtgtg ttctccctgg aagcgtccgc ctgactgcc      300
   catcttcaaa tctccaacct gaagaatgag gacaccgcca cttacttctg cgcccggagc      360
10  acctattacg gctacaagga ctggttcgcg tattggggcc agggcactct cgtgaccgtg      420
   tcctccggcg gtggaggctc aggggggggg ggctcgggag ggggtggaag cggaggagga      480
   ggctccaaca tccaactgac tcagagcccc agccggctgt ccgcctccgt gggggacagg      540
   gtcacactga gctgcaaggg ttctcagaac atcaacaact acctcgcgtg gtaccagcag      600
   aagctgggag agggcccca gctgctcatc tacaacacca acaatctgca aactggcatt      660
15  ccatcgagat tctcaggatc aggggtccgg accgactaca cttcacgat ttcgggactt      720
   cagcctgagg atgtggccac ctacttctgc tgtcagtaca acaacggcaa caccttcggt      780
   gctggcacca agctggaact caaaaccact accccagcac cgaggccacc caccgccgct      840
   cctaccatcg cctcccagcc tctgtccctg cgtccggagg catgtagacc cgcagctggt      900
   ggggccgtgc ataccggggg tcttgacttc gcctgcgata tctacatttg ggcccctctg      960
20  gctggtactt gcgggggtcct gctgctttca ctctgtatca ctctttactg taagcgcggt      1020
   cggaagaagc tgctgtacat ctttaagcaa cccttcatga ggctgtgca gactactcaa      1080
   gaggaggacg gctgttcatg ccggttccca gaggaggagg aaggcggctg cgaactgcgc      1140
   gtgaaattca gccgcagcgc agatgctcca gcctacaagc aggggcagaa ccagctctac      1200
   aacgaactca atcttggtcg gagagaggag tacgacgtgc tggacaagcg gagaggacgg      1260
25  gaccagaaa tgggcgggaa gccgcgcaga aagaatcccc aagagggcct gtacaacgag      1320
   ctccaaaagg ataagatggc agaagcctat agcgagattg gtatgaaagg ggaacgcaga      1380
   agaggcaaag gccacgacgg actgtaccag ggactcagca ccgccaccaa ggacacctat      1440
   gacgtcttcc acatgcaggc cctgccgcct cgg      1473

```

<210> 847

30 <211> 491

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

35 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 847

```

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

```

RU 2752918 C2

				85					90				95			
	Ala	Ser	Thr	Ala	His	Leu	Gln	Ile	Ser	Asn	Leu	Lys	Asn	Glu	Asp	Thr
				100					105				110			
5	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Gly	Tyr	Lys	Asp	Trp
			115					120					125			
	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly
			130				135					140				
	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly
	145					150					155				160	
10	Gly	Ser	Asn	Ile	Gln	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Arg	Leu	Ser	Ala	Ser
				165					170					175		
	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Leu	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gln	Asn	Ile	Asn
			180						185				190			
15	Asn	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Leu	Gly	Glu	Ala	Pro	Lys	Leu
			195					200				205				
	Leu	Ile	Tyr	Asn	Thr	Asn	Asn	Leu	Gln	Thr	Gly	Ile	Pro	Ser	Arg	Phe
			210				215					220				
	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ile	Ser	Gly	Leu
	225					230					235				240	
20	Gln	Pro	Glu	Asp	Val	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Cys	Gln	Tyr	Asn	Asn	Gly
				245						250				255		
	Asn	Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys	Thr	Thr	Thr	Pro
			260						265				270			
25	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu
			275					280				285				
	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His
			290				295					300				
	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu
	305					310					315				320	
30	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr
				325						330				335		
	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe
			340						345				350			
35	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg
			355					360				365				
	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser
			370				375				380					
	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr
	385					390					395				400	
40	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys
				405						410				415		
	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn
			420						425				430			
45	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu
			435					440				445				
	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly
			450				455				460					
	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr

RU 2 752 918 C2

	465	470	475	480
	Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg			
	485		490	
<210>	848			
<211>	251			
<212>	ПРТ			
<213>	Искусственная последовательность			
<220>				
<221>	источник			
<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"			
<400>	848			
	Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Gln Ala Val Ser Ala Gly			
	1 5 10 15			
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser				
	20 25 30			
Glu Asn Lys Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln				
	35 40 45			
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val				
	50 55 60			
Pro Asp Arg Phe Ile Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr				
65 70 75 80				
Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln				
	85 90 95			
Tyr Tyr Asn Phe Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys				
	100 105 110			
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly				
	115 120 125			
Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val				
	130 135 140			
Gln Pro Gly Arg Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr				
145 150 155 160				
Phe Arg Asp Tyr Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Lys Lys Gly				
	165 170 175			
Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly				
	180 185 190			
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Lys Ser				
	195 200 205			
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr				
	210 215 220			
Tyr Tyr Cys Ala Arg His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala Tyr				
225 230 235 240				
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser				
	245 250			
<210>	849			
<211>	753			
<212>	ДНК			
<213>	Искусственная последовательность			

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

5 <400> 849

gacatcgtga	tgactcagac	tccaagcagc	caggccgtgt	ccgccggaga	gaaagtcacc	60
atgtcgtgca	agagctccca	gtccctgctg	tactccgaaa	acaagaagaa	ttatctcgcc	120
tggtaccagc	agaagcctgg	acagtccccg	aagctcctga	tcttttgggc	gtcgaccagg	180
gaatccggcg	tgcccgatcg	cttcattggc	tccggttccg	gcaccgactt	caccctgacc	240
10 attagcagcg	tccaggcgga	ggacctggct	gtgtactact	gccaacagta	ctacaacttc	300
cccactttcg	gatcggggac	caagctggag	atcaagggcg	gtggaggctc	aggggggggc	360
ggctcgggag	ggggtggaag	cggaggagga	ggctccgaag	tgcagcttgt	ggagtctggc	420
ggcgggtctg	tgcagccggg	aagatccctg	aagctgtcat	gcgccgcgtc	cggttttacc	480
ttccgcgatt	actacatggc	ctgggtcaga	caggcaccta	agaaggggct	ggaatgggtg	540
15 gcatccatct	catatgaagg	aaacccgtac	tacggagact	cggtgaaagg	ccgcttact	600
atctcacgga	acaacgctaa	gagcacgctg	tacttgcaaa	tgaactccct	ccggtcggag	660
gacacagcca	cttactactg	tgcccggcac	gaccataaca	acgtcgattg	gttcgcctac	720
tggggtcaag	gaaccctcgt	gaccgtgtcc	tcc			753

<210> 850

20 <211> 846

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 850

atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg	60
cccgcacatcg	tgatgactca	gactccaagc	agccaggccg	tgtccgccgg	agagaaagtc	120
30 accatgtcgt	gcaagagctc	ccagtccctg	ctgtactccg	aaaacaagaa	gaattatctc	180
gcctgggtacc	agcagaagcc	tggaagctcc	tgatcttttg	ggcgtcgacc		240
agggaatccg	gcgtgcccga	tcgcttcatt	ggctccgggt	ccggcaccga	cttcaccctg	300
accattagca	gcgtccaggc	ggaggacctg	gctgtgtact	actgccaaca	gtactacaac	360
ttccccactt	tcggatcggg	gaccaagctg	gagatcaagg	gcggtggagg	ctcagggggg	420
35 ggcggctcgg	gaggggggtg	aagcggagga	ggaggctccg	aagtgcagct	tgtggagtct	480
ggcggcggtc	tggtgcagcc	gggaagatcc	ctgaagctgt	catgcgccgc	gtccgggttt	540
accttccgcg	attactacat	ggcctgggtc	agacaggcac	ctaagaaggg	gctggaatgg	600
gtggcatcca	tctcatatga	aggaaacccg	tactacggag	actcggtgaa	aggccgcttc	660
actatctcac	ggaacaacgc	taagagcacg	ctgtacttgc	aatgaactc	cctccggtcg	720
40 gaggacacag	ccacttacta	ctgtgcccgg	cacgaccata	acaacgtcga	ttggttcgcc	780
tactgggggtc	aaggaaccct	cgtgaccgtg	tcctccggat	cgcaccacca	tcaccatcat	840
catcac						846

<210> 851

<211> 282

45 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 851

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

40 <210> 852

<211> 1485

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

45 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 852

	atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg	60									
	cccgacatcg	tgatgactca	gactccaagc	agccaggccg	tgtccgcccg	agagaaagtc	120									
	accatgtcgt	gcaagagctc	ccagtccctg	ctgtactccg	aaaacaagaa	gaattatctc	180									
	gcctgggtacc	agcagaagcc	tggacagtcc	ccgaagctcc	tgatcttttg	ggcgctcgacc	240									
5	aggggaatccg	gcgtgcccga	tcgcttcatt	ggctccgggt	ccggcaccga	cttcaccctg	300									
	accattagca	gcgtccaggc	ggaggacctg	gctgtgtact	actgccaaca	gtactacaac	360									
	ttccccactt	tcggatcggg	gaccaagctg	gagatcaagg	gcggtggagg	ctcagggggg	420									
	ggcggctcgg	gaggggggtg	aagcggagga	ggaggctccg	aagtgcagct	tgtggagtct	480									
	ggcggcggtc	tgggtgcagcc	gggaagatcc	ctgaagctgt	catgcgccgc	gtccgggttt	540									
10	accttccgcg	attactacat	ggcctgggtc	agacaggcac	ctaagaaggg	gctggaatgg	600									
	gtggcatcca	tctcatatga	aggaaacccg	tactacggag	actcggtgaa	aggccgcttc	660									
	actatctcac	ggaacaacgc	taagagcacg	ctgtacttgc	aaatgaactc	cctccggtcg	720									
	gaggacacag	ccacttacta	ctgtgcccgg	cacgaccata	acaacgtcga	ttggttcgcc	780									
	tactgggggtc	aaggaaccct	cgtgaccgtg	tcctccacca	ctaccccagc	accgaggcca	840									
15	cccaccccg	ctcctaccat	cgctcccag	cctctgtccc	tgcgtccgga	ggcatgtaga	900									
	cccgagctg	gtggggccgt	gcatacccg	ggtcttgact	tcgcctgcga	tatctacatt	960									
	tgggcccctc	tggctgggtac	ttgcgggggtc	ctgctgcttt	cactcgtgat	cactctttac	1020									
	tgtaagcgcg	gtcggaaagaa	gctgctgtac	atctttaagc	aacccttcat	gaggcctgtg	1080									
	cagactactc	aagaggagga	cggctgttca	tgccggttcc	cagaggagga	ggaaggcggc	1140									
20	tgcgaactgc	gcgtgaaatt	cagccgcagc	gcagatgctc	cagcctacaa	gcaggggcag	1200									
	aaccagctct	acaacgaact	caatcttggt	cggagagagg	agtacgacgt	gctggacaag	1260									
	cggagaggac	gggacccaga	aatgggcggg	aagccgcgca	gaaagaatcc	ccaagagggc	1320									
	ctgtacaacg	agctccaaaa	ggataagatg	gcagaagcct	atagcgagat	tggtatgaaa	1380									
	ggggaacgca	gaagaggcaa	aggccacgac	ggactgtacc	agggactcag	caccgccacc	1440									
25	aaggacacct	atgacgctct	tcacatgcag	gccctgccgc	ctcgg		1485									
	<210>	853														
	<211>	495														
	<212>	ПРТ														
	<213>	Искусственная последовательность														
30	<220>															
	<221>	источник														
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"														
	<400>	853														
35	Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu
	1				5						10				15	
	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Ser	Ser	Gln
				20							25				30	
	Ala	Val	Ser	Ala	Gly	Glu	Lys	Val	Thr	Met	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln
40				35							40				45	
	Ser	Leu	Leu	Tyr	Ser	Glu	Asn	Lys	Lys	Asn	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln
				50							55				60	
	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Phe	Trp	Ala	Ser	Thr
	65					70					75				80	
45	Arg	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ile	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr
						85					90				95	
	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Val	Gln	Ala	Glu	Asp	Leu	Ala	Val
						100					105				110	

RU 2752918 C2

	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Tyr	Asn	Phe	Pro	Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr
				115				120					125			
	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
			130				135					140				
5	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser
	145					150					155					160
	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala
				165					170						175	
	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Arg	Asp	Tyr	Tyr	Met	Ala	Trp	Val	Arg	Gln
10				180					185					190		
	Ala	Pro	Lys	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Ser	Ile	Ser	Tyr	Glu	Gly
			195					200					205			
	Asn	Pro	Tyr	Tyr	Gly	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg
	210					215						220				
15	Asn	Asn	Ala	Lys	Ser	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ser
	225					230					235					240
	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	His	Asp	His	Asn	Asn	Val
				245						250					255	
	Asp	Trp	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser
20				260				265						270		
	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala
			275					280					285			
	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly
	290					295					300					
25	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile
	305					310					315					320
	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val
				325						330					335	
	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe
30				340				345						350		
	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly
		355						360					365			
	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg
	370					375						380				
35	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln
	385					390					395					400
	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp
				405						410					415	
	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro
40				420				425						430		
	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp
			435					440					445			
	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg
	450					455					460					
45	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr
	465					470					475					480
	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg	
				485						490					495	

<210> 854

<211> 248

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

5 <220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 854

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

<210> 855

<211> 744

<212> ДНК

45 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический

полинуклеотид"

<400> 855

	gacatccaaa	tgacacagtc	accccccttct	ctttccgcga	gcctgggaga	taaggtcacc	60
	attacgtgcc	aagcgtccca	gaacatcaac	aagtacatcg	cctggtacca	gcagaaaccg	120
5	ggaaaggccc	cgcggtgct	gattagatac	acctcgactc	tggaatccgg	cactccatca	180
	agattcagcg	gctccggcag	cgggaggggac	tactcgttct	ccatctccaa	tgtggagtcc	240
	ggggacgtgg	ccagctacta	ttgcctgcaa	tacgacgatc	tgccctacac	cttcggacct	300
	ggaaccaagc	tggaactcaa	gggcggtgga	ggctcagggg	ggggcggtc	gggaggggt	360
	ggaagcggag	gaggaggctc	cgagggtccag	cttgtggaat	caggaggcgg	actcgtccag	420
10	ccgggtacta	gcctgaagct	cagctgtgtg	gccagcggtt	ttaccttctc	gtcctccggg	480
	atgcagtgga	ttcggcaggc	tccaagaag	ggactggaat	ggatctcggg	catctactac	540
	gactcgtaca	agaagtccta	cgccgattcc	gtgaaaggtc	gcttcaccat	ctccgggac	600
	aacagcaaga	acactctgta	cctcgagatg	aactccttgc	gctccgagga	taccgcaacc	660
	tattactgcg	ccaagtcggc	ctactacggc	tacaaggact	acttcgacta	ttggggccag	720
15	ggagtgatgg	tgaccgtgtc	ctcc				744

<210> 856

<211> 837

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

20 <220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 856

25	atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg	60
	cccagatcc	aaatgacaca	gtcaccacct	tctctttccg	cgagcctggg	agataaggct	120
	accattacgt	gccaagcgtc	ccagaacatc	aacaagtaca	tcgcctggta	ccagcagaaa	180
	ccgggaaagg	ccccgcggct	gctgattaga	tacacctcga	ctctggaatc	cggcactcca	240
	tcaagattca	gcggctccgg	cagcgggagg	gactactcgt	tctccatctc	caatgtggag	300
30	tcgggggacg	tgccagcta	ctattgcctg	caatacgacg	atctgcccta	caccttcgga	360
	cctggaacca	agctggaact	caagggcggt	ggaggctcag	ggggggcg	ctcgggagg	420
	ggtggaagcg	gaggaggagg	ctccgaggtc	cagcttggtg	aatcaggagg	cggactcgtc	480
	cagccgggta	ctagcctgaa	gctcagctgt	gtggccagcg	gttttacctt	ctcgtcctcc	540
	gggatgcagt	ggattcggca	ggctcccaag	aagggactgg	aatggatctc	gggcatctac	600
35	tacgactcgt	acaagaagtc	ctacgccgat	tccgtgaaag	gtcgcttcac	catctcccgg	660
	gacaacagca	agaacactct	gtacctcgag	atgaactcct	tgcgctccga	ggataccgca	720
	acctattact	gcgccaagtc	ggcctactac	ggctacaagg	actacttcga	ctattggggc	780
	cagggagtga	tggtgaccgt	gtcctccgga	tcgcaccacc	atcaccatca	tcatcac	837

<210> 857

40 <211> 279

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

45 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 857

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu

RU 2752918 C2

	1	5	10	15	
	His	Ala	Ala	Arg	Pro
		20	25	30	
	Ser	Ala	Ser	Leu	Gly
5		35	40	45	
	Asn	Ile	Asn	Lys	Tyr
		50	55	60	
	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
	65		70		75
10	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
		85		90	
	Ser	Asn	Val	Glu	Ser
		100		105	
	Asp	Asp	Leu	Pro	Tyr
15		115		120	
	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
		130		135	
	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu
	145		150		155
20	Gln	Pro	Gly	Thr	Ser
		165		170	
	Phe	Ser	Ser	Ser	Gly
		180		185	
	Leu	Glu	Trp	Ile	Ser
25		195		200	
	Ala	Asp	Ser	Val	Lys
		210		215	
	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu
	225		230		235
30	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Ala
		245		250	
	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
		260		265	
	His	His	His	His	His
35		275			
	<210>	858			
	<211>	1476			
	<212>	ДНК			
	<213>	Искусственная последовательность			
40	<220>				
	<221>	источник			
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"			
	<400>	858			
45	atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca
	cccgcacatcc	aaatgacaca	gtcacccctt	tctctttccg	cgagcctggg
	accattacgt	gccaagcgtc	ccagaacatc	aacaagtaca	tcgcctggta
	ccgggaaagg	ccccgcgggt	gctgattaga	tacacctcga	ctctggaatc
					cggcactcca
					60
					120
					180
					240

	tcaagattca gcggtccgg cagcgggagg gactactcgt tctccatctc caatgtggag	300
	tccggggacg tggccagcta ctattgcctg caatacgacg atctgcccta caccttcgga	360
	cctggaacca agctggaact caagggcggt ggaggctcag gggggggcgg ctcgggaggg	420
	ggtggaagcg gaggaggagg ctccgagggtc cagcttggtg aatcaggagg cggactcgtc	480
5	cagccgggta ctagcctgaa gctcagctgt gtggccagcg gttttacctt ctcgctctcc	540
	gggatgcagt ggattcggca ggctcccaag aagggactgg aatggatctc gggcatctac	600
	tacgactcgt acaagaagtc ctacgccgat tccgtgaaag gtcgcttcac catctcccgg	660
	gacaacagca agaacactct gtacctcgag atgaactcct tgcgctccga ggataccgca	720
	acctattact gcgccaagtc ggcctactac ggctacaagg actacttcga ctattggggc	780
10	cagggagtga tggtgaccgt gtcctccacc actaccccag caccgaggcc acccaccgcc	840
	gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgctgccgg aggcattag accgcagct	900
	ggtggggccg tgcatacccg ggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttggggccct	960
	ctggctggta cttgcgggggt cctgctgctt tctactcgtg tctactctta ctgtaagcgc	1020
	ggtcgggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact	1080
15	caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg	1140
	cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctaca agcaggggca gaaccagctc	1200
	tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gactacgacg tgctggacaa gcggagagga	1260
	cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac	1320
	gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc	1380
20	agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc	1440
	tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg	1476
	<210> 859	
	<211> 492	
	<212> ПРТ	
25	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<221> источник	
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"	
30	<400> 859	
	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu	
	1 5 10 15	
	His Ala Ala Arg Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu	
	20 25 30	
35	Ser Ala Ser Leu Gly Asp Lys Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln	
	35 40 45	
	Asn Ile Asn Lys Tyr Ile Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala	
	50 55 60	
	Pro Arg Leu Leu Ile Arg Tyr Thr Ser Thr Leu Glu Ser Gly Thr Pro	
40	65 70 75 80	
	Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile	
	85 90 95	
	Ser Asn Val Glu Ser Gly Asp Val Ala Ser Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr	
	100 105 110	
45	Asp Asp Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys	
	115 120 125	
	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly	
	130 135 140	

RU 2752918 C2

	Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val	
	145	150 155 160
	Gln Pro Gly Thr Ser Leu Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr	
		165 170 175
5	Phe Ser Ser Ser Gly Met Gln Trp Ile Arg Gln Ala Pro Lys Lys Gly	
		180 185 190
	Leu Glu Trp Ile Ser Gly Ile Tyr Tyr Asp Ser Tyr Lys Lys Ser Tyr	
		195 200 205
	Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys	
10		210 215 220
	Asn Thr Leu Tyr Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala	
		225 230 235 240
	Thr Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Ala Tyr Tyr Gly Tyr Lys Asp Tyr Phe	
		245 250 255
15	Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr	
		260 265 270
	Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro	
		275 280 285
	Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val	
20		290 295 300
	His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro	
		305 310 315 320
	Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu	
		325 330 335
25	Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro	
		340 345 350
	Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys	
		355 360 365
	Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe	
30		370 375 380
	Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu	
		385 390 395 400
	Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp	
		405 410 415
35	Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys	
		420 425 430
	Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala	
		435 440 445
	Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys	
40		450 455 460
	Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr	
		465 470 475 480
	Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg	
		485 490
45	<210> 860	
	<211> 255	
	<212> ПРТ	
	<213> Искусственная последовательность	

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

5 <400> 860

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

10 Glu Asn Lys Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Tyr Tyr Asn Phe Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
100 105 110

20 Leu Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu
130 135 140

25 Leu Lys Lys Pro Gly Glu Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Glu
145 150 155 160

Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Ala Phe His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Lys Pro
180 185 190

30 Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Glu Asp
195 200 205

Ser Ala Arg Thr Ala Asn Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asn Glu Asp
210 215 220

35 Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Ala Tyr Tyr Gly Tyr Arg Asp
225 230 235 240

Trp Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250 255

<210> 861

<211> 765

40 <212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

45 <400> 861

gatattgtga tgacccagac cccgtcgagc caggcagtgt ccgctggaga aaaggtcacc 60

atgtcctgca agagctcaca gtccctgttg tactccgaaa acaagaagaa ttacctggcc 120

	tgggtaccagc	agaagcccgc	acagtcccct	aaactgctga	tctactgggc	ctcgactagg	180									
	gaatctggcg	tgccccgaccg	ctttatcggga	agcggttcag	ggactgactt	cacctgacc	240									
	attagcagcg	tgcaggccga	ggacctggcg	gtgtactact	gtcaacagta	ctacaacttc	300									
	ccgccctgga	ctttcggcgcg	tggaacgaag	ctcgaactca	agggcggtgg	aggctcaggg	360									
5	gggggcgggct	cggggaggggg	tggaagcgga	ggaggaggct	cccaaattca	actggtccag	420									
	tccggccctg	agctgaagaa	gccgggagaa	tccgtgaaga	tctcctgcaa	gacctcgag	480									
	tacaccttca	ctgactacgc	cttccactgg	gtcaagcagg	cacctgggaa	aggcctgaag	540									
	tggatgggct	ggatcaacac	ttactcgggg	aagccaacct	acgccgatga	tttcaaggga	600									
	agattcgtgt	ttagcctgga	ggactccgcc	cggacagcta	acctccaaat	ctccaacctt	660									
10	aagaacgagg	acactgcgac	ctacttctgc	gcgcggggag	cctattacgg	ttatcgcgac	720									
	tggttcacct	actgggggaca	gggcaccctc	gtgaccgtgt	cctcc		765									
	<210>	862														
	<211>	858														
	<212>	ДНК														
15	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
	<221>	источник														
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"														
20	<400>	862														
	atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg	60									
	cccgatattg	tgatgaccca	gaccccgtcg	agccaggcag	tgtccgctgg	agaaaaggtc	120									
	accatgtcct	gcaagagctc	acagtcccctg	ttgtactccg	aaaacaagaa	gaattacctg	180									
	gcctggtacc	agcagaagcc	cggacagtcc	cctaaactgc	tgatctactg	ggcctcgact	240									
25	agggaatctg	gcgtgcccgga	ccgctttatc	ggaagcggtt	cagggactga	cttcaccctg	300									
	accattagca	gcgtgcaggc	cgaggacctg	gcggtgtact	actgtcaaca	gtactacaac	360									
	ttccccgcct	ggacttttcgg	cggtggaacg	aagctcgaac	tcaagggcgg	tggagggtca	420									
	ggggggggcg	gctcggggagg	gggtggaagc	ggaggaggag	gctcccaaat	tcaactggtc	480									
	cagtccggcc	ctgagctgaa	gaagccggga	gaatccgtga	agatctcctg	caagacctcg	540									
30	gagtacacct	tactgacta	cgccttccac	tgggtcaagc	aggcacctgg	gaaaggcctg	600									
	aagtggatgg	gctggatcaa	cacttactcg	gggaagccaa	cctacgccga	tgatttcaag	660									
	ggaagattcg	tgtttagcct	ggaggactcc	gcccggacag	ctaacctcca	aatctccaac	720									
	cttaagaacg	aggacactgc	gacctacttc	tgcgcgcggg	gagcctatta	cggttatcgc	780									
	gactggttca	cctactgggg	acagggcacc	ctcgtgaccg	tgtcctccgg	atcgaccac	840									
35	catcaccatc	atcatcac					858									
	<210>	863														
	<211>	286														
	<212>	ПРТ														
	<213>	Искусственная последовательность														
40	<220>															
	<221>	источник														
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"														
	<400>	863														
45	Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	
	1				5						10				15	
	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Ser	Ser	Gln
					20						25				30	

RU 2752918 C2

	Ala Val Ser Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln	
	35 40 45	
	Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Asn Lys Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln	
	50 55 60	
5	Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr	
	65 70 75 80	
	Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ile Gly Ser Gly Ser Gly Thr	
	85 90 95	
	Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val	
10	100 105 110	
	Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Phe Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gly	
	115 120 125	
	Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly	
	130 135 140	
15	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ile Gln Leu Val	
	145 150 155 160	
	Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu Ser Val Lys Ile Ser	
	165 170 175	
	Cys Lys Thr Ser Glu Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Ala Phe His Trp Val	
20	180 185 190	
	Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr	
	195 200 205	
	Tyr Ser Gly Lys Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg Phe Val	
	210 215 220	
25	Phe Ser Leu Glu Asp Ser Ala Arg Thr Ala Asn Leu Gln Ile Ser Asn	
	225 230 235 240	
	Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Ala Tyr	
	245 250 255	
	Tyr Gly Tyr Arg Asp Trp Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val	
30	260 265 270	
	Thr Val Ser Ser Gly Ser His His His His His His His	
	275 280 285	
	<210> 864	
	<211> 1497	
35	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<221> источник	
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический	
40	полинуклеотид"	
	<400> 864	
	atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60	
	cccgatattg tgatgaccga gaccccgctg agccaggcag tgtccgctgg agaaaaggtc 120	
	accatgtcct gcaagagctc acagtccctg ttgtactccg aaaacaagaa gaattacctg 180	
45	gcctggtacc agcagaagcc cggacagtcc cctaaactgc tgatctactg ggccctcgact 240	
	agggaatctg gcgtgcccga ccgctttatc ggaagcgggt cagggactga cttcaccctg 300	
	accattagca gcgtgcaggc cgaggacctg gcggtgtact actgtcaaca gtactacaac 360	
	ttcccgccct ggactttcgg cggtggaacg aagctcgaac tcaagggcgg tggaggctca 420	

gggggggggcg gctcgggagg ggggtggaagc ggaggaggag gctcccaaat tcaactggtc 480
 cagtccggcc ctgagctgaa gaagccggga gaatccgtga agatctcctg caagacctcg 540
 gagtacacct tactgacta cgccttcac tgggtcaagc aggcacctgg gaaaggcctg 600
 aagtggatgg gctggatcaa cacttactcg gggaagccaa cctacgccga tgatttcaag 660
 5 ggaagattcg tgttttagcct ggaggactcc gcccgacag ctaacctcca aatctccaac 720
 cttaagaacg aggacactgc gacctacttc tgcgcgcggg gagcctatta cggttatcgc 780
 gactggttca cctactgggg acagggcacc ctctgtaccg tgtcctccac cactacccca 840
 gcaccgaggc caccaccccc ggctcctacc atcgctctcc agcctctgtc cctgcgtccg 900
 gaggcattgta gacccgcagc tgggtggggcc gtgcataccc ggggtcttga cttcgcctgc 960
 10 gatattctaca tttggggcccc tctggctggg acttgcgggg tcctgctgct ttactcgtg 1020
 atcactcttt actgtaagcg cggtcggaag aagctgctgt acatctttaa gcaacccttc 1080
 atgaggcctg tgcagactac tcaagaggag gacggctgtt catgccgggt cccagaggag 1140
 gaggaaggcg gctgcgaact gcgcgtgaaa ttcagccgca gcgcagatgc tccagcctac 1200
 aagcaggggc agaaccagct ctacaacgaa ctcaatcttg gtcggagaga ggagtacgac 1260
 15 gtgctggaca agcggagagg acgggaccca gaaatgggcy ggaagccgcg cagaaagaat 1320
 cccaagagg gcctgtacaa cgagctccaa aaggataaga tggcagaagc ctatagcgag 1380
 attggtatga aaggggaacg cagaagaggc aaaggccacg acggactgta ccagggactc 1440
 agcaccgcca ccaaggacac ctatgacgct cttcacatgc aggcctgcc gcctcgg 1497
 <210> 865
 20 <211> 499
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 865
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 30 His Ala Ala Arg Pro Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Gln
 20 25 30
 Ala Val Ser Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln
 35 40 45
 Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Asn Lys Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln
 35 50 55 60
 Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr
 65 70 75 80
 Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ile Gly Ser Gly Ser Gly Thr
 85 90 95
 40 Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Phe Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gly
 115 120 125
 Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 45 130 135 140
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ile Gln Leu Val
 145 150 155 160
 Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu Ser Val Lys Ile Ser

RU 2752918 C2

					165					170					175	
	Cys	Lys	Thr	Ser	Glu	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr	Ala	Phe	His	Trp	Val
					180					185				190		
	Lys	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Lys	Trp	Met	Gly	Trp	Ile	Asn	Thr
5					195					200				205		
	Tyr	Ser	Gly	Lys	Pro	Thr	Tyr	Ala	Asp	Asp	Phe	Lys	Gly	Arg	Phe	Val
					210					215				220		
	Phe	Ser	Leu	Glu	Asp	Ser	Ala	Arg	Thr	Ala	Asn	Leu	Gln	Ile	Ser	Asn
					225					230				235		240
10	Leu	Lys	Asn	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg	Gly	Ala	Tyr
					245					250				255		
	Tyr	Gly	Tyr	Arg	Asp	Trp	Phe	Thr	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
					260					265				270		
	Thr	Val	Ser	Ser	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala
15					275					280				285		
	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg
					290					295				300		
	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys
					305					310				315		320
20	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu
					325					330				335		
	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu
					340					345				350		
	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln
25					355					360				365		
	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly
					370					375				380		
	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr
					385					390				395		400
30	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg
					405					410				415		
	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met
					420					425				430		
	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu
35					435					440				445		
	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys
					450					455				460		
	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu
					465					470				475		480
40	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu
					485					490				495		
	Pro	Pro	Arg													
	<210>	866														
	<211>	248														
45	<212>	ПРТ														
	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
	<221>	источник														

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 866

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

<210> 867

<211> 744

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

40 <220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 867

45	caagtcgtgc	tgacgcaacc	caagtccgtg	agcaccagcc	tgagagcac	cgtgaagctc	60
	agctgcaaga	ttaactcggg	caacattggg	tcctacttca	tccattggta	ccagcagcac	120
	gaaggacggt	cccctaccac	tatgatctac	cgggacgaca	agcgccgca	cggagtgccg	180
	gacagattct	cgggttcaat	cgattcctca	tctaactcgg	cgtttctcac	catcaacaac	240

gtgcagaccg aggacgaagc gatctacttc tgccactcct acgactcggg tattaacatt 300
 gtgttcggcg gcgggactaa gctgacagtg ctgggcggtg gaggctcagg ggggggcggc 360
 tcgggagggg gtggaagcgg aggaggaggc tccgaggtgc agctcgtcga atccgggtgga 420
 ggactggtgc agccaggaag atccctgaag ctgtcctgtc tcgcctcggg cttcactttc 480
 5 tccaaatacg gcatgaattg gattcgccag gcacccggaa aggggctgga atgggtggcc 540
 agcatcagct cgactagcat ctacatctac tatgccgata ccgtcaaggg ccgcttact 600
 atctcccgcg agaacgctaa gaacaccctt tacttgcaaa tgacctcct gaggtccgaa 660
 gataccgcc tgtactattg cgcccggcac gactactcat cctactccta ctggggacag 720
 ggagtcattg tgaccgtgtc ctcc 744
 10 <210> 868
 <211> 837
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 15 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полинуклеотид"
 <400> 868
 atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
 20 cccaagtcg tgctgacgca acccaagtcc gtgagcacca gcctggagag caccgtgaag 120
 ctacagtgca agattaactc gggcaacatt gggtcctact tcatccattg gtaccagcag 180
 cacgaaggac ggtcccctac cactatgatc taccgggacg acaagcggcc gcacggagtg 240
 ccggacagat tctcgggttc aatcgattcc tcatctaact cggcgtttct caccatcaac 300
 aacgtgcaga ccgaggacga agcgatctac ttctgccact cctacgactc gggattataac 360
 25 attgtgttcg gcggcgggac taagctgaca gtgtcgggcg gtggaggctc aggggggggc 420
 ggctcgggag ggggtggaag cggaggagga ggctccgagg tgcagctcgt cgaatccggt 480
 ggaggactgg tgcagccagg aagatccctg aagctgtcct gtctcgcctc gggcttact 540
 ttctccaaat acggcatgaa ttggattcgc caggcaccgg gaaaggggct ggaatgggtg 600
 gccagcatca gctcgactag catctacatc tactatgccg ataccgtcaa gggccgcttc 660
 30 actatctccc gcgagaacgc taagaacacc ctttacttgc aaatgacctc cctgaggtcc 720
 gaagataccg ccctgtacta ttgcgcccgg cagcactact catcctactc ctactgggga 780
 caggagtgca tgggtgaccgt gtcctccgga tcgcaccacc atcaccatca tcatcac 837
 <210> 869
 <211> 279
 35 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 40 полипептид"
 <400> 869
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Gln Val Val Leu Thr Gln Pro Lys Ser Val Ser
 20 25 30
 45 Thr Ser Leu Glu Ser Thr Val Lys Leu Ser Cys Lys Ile Asn Ser Gly
 35 40 45
 Asn Ile Gly Ser Tyr Phe Ile His Trp Tyr Gln Gln His Glu Gly Arg

RU 2752918 C2

	50		55		60	
	Ser Pro Thr Thr Met Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro His Gly Val					
	65		70		75	80
	Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Phe					
5		85		90		95
	Leu Thr Ile Asn Asn Val Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys					
		100		105		110
	His Ser Tyr Asp Ser Gly Ile Asn Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys					
		115		120		125
10	Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly					
		130		135		140
	Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly					
	145		150		155	160
	Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Lys Leu Ser Cys Leu Ala					
15		165		170		175
	Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Tyr Gly Met Asn Trp Ile Arg Gln Ala					
		180		185		190
	Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ser Ser Thr Ser Ile					
		195		200		205
20	Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg					
		210		215		220
	Glu Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser					
	225		230		235	240
	Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg His Asp Tyr Ser Ser Tyr					
25		245		250		255
	Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser Gly Ser His					
		260		265		270
	His His His His His His His					
		275				
30	<210> 870					
	<211> 1476					
	<212> ДНК					
	<213> Искусственная последовательность					
	<220>					
35	<221> источник					
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"					
	<400> 870					
	atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg					60
40	ccccaaagtcg tgctgacgca acccaagtcc gtgagcacca gcctggagag caccgtgaag					120
	ctcagctgca agattaactc gggcaacatt gggtcctact tcatccattg gtaccagcag					180
	cacgaaggac ggtcccctac cactatgatc taccgggacg acaagcggcc gcacggagtg					240
	ccggacagat tctcgggttc aatcgattcc tcatctaact cggcgtttct caccatcaac					300
	aacgtgcaga ccgaggacga agcgatctac ttctgccact cctacgactc ggggattaac					360
45	attgtgttcg gcggcgggac taagctgaca gtgctgggcg gtggaggctc aggggggggc					420
	ggctcgggag ggggtggaag cggaggagga ggctccgagg tgcagctcgt cgaatccggt					480
	ggaggactgg tgcagccagg aagatccctg aagctgtcct gtctgcctc gggcttcact					540
	ttctccaaat acggcatgaa ttggattcgc caggcacccg gaaaggggct ggaatgggtg					600

gccagcatca gctcgactag catctacatc tactatgccg ataccgtcaa gggccgcttc 660
actatctccc gcgagaacgc taagaacacc ctttacttgc aaatgacctc cctgaggtcc 720
gaagataccg ccctgtacta ttgcgcccgg cacgactact catcctactc ctactgggga 780
cagggagtgca tgggtgaccgt gtcctccacc actaccccag caccgaggcc acccaccgcc 840
5 gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgagct 900
ggtgggggccg tgcatacccg gggctcttgac ttcgcctgcyg atatctacat ttggggccct 960
ctggctggta cttgcgggggt cctgctgctt tctactctga tctactcttta ctgtaagcgc 1020
ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080
caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140
10 cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctaca agcaggggca gaaccagctc 1200
tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gactacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260
cgggaccacg aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320
gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380
agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440
15 tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476
<210> 871
<211> 492
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
20 <220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 871
25 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Val Leu Thr Gln Pro Lys Ser Val Ser
20 25 30
Thr Ser Leu Glu Ser Thr Val Lys Leu Ser Cys Lys Ile Asn Ser Gly
30 35 40 45
Asn Ile Gly Ser Tyr Phe Ile His Trp Tyr Gln Gln His Glu Gly Arg
50 55 60
Ser Pro Thr Thr Met Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro His Gly Val
65 70 75 80
35 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Phe
85 90 95
Leu Thr Ile Asn Asn Val Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys
100 105 110
His Ser Tyr Asp Ser Gly Ile Asn Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
40 115 120 125
Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
130 135 140
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
145 150 155 160
45 Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Lys Leu Ser Cys Leu Ala
165 170 175
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Tyr Gly Met Asn Trp Ile Arg Gln Ala
180 185 190

RU 2752918 C2

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ser Ser Thr Ser Ile
195 200 205
Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
210 215 220
5 Glu Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser
225 230 235 240
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg His Asp Tyr Ser Ser Tyr
245 250 255
Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr
10 260 265 270
Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
275 280 285
Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300
15 His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320
Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
325 330 335
Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
20 340 345 350
Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
355 360 365
Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380
25 Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385 390 395 400
Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415
Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
30 420 425 430
Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445
Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
450 455 460
35 Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480
Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490
<210> 872
40 <211> 251
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
45 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 872
Asp Val Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Leu Leu Ser Ala Ser Val Gly

RU 2 752 918 C2

	1				5					10					15		
	Asp	Ala	Val	Thr	Ile	Asn	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Asn	Ile	Asn	Arg	Tyr	
					20				25					30			
	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Leu	Gly	Glu	Gly	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	
5					35				40					45			
	Tyr	Ser	Ala	Asn	Ser	Leu	Gln	Thr	Gly	Ile	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	
					50				55					60			
	Ser	Gly	Ser	Gly	Ala	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Thr	Ser	Pro	Gln	Pro	
	65					70					75					80	
10	Glu	Asp	Val	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Leu	Gln	His	Asn	Ser	Trp	Pro	Leu	
					85					90					95		
	Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	
					100				105					110			
	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	
15					115				120					125			
	Val	Thr	Leu	Lys	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Ile	Leu	Gln	Pro	Ser	Gln	Thr	
					130				135					140			
	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Phe	Thr	Arg	Phe	Ser	Leu	Ser	Thr	Tyr	Gly	
	145					150					155					160	
20	Met	Ser	Val	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Ser	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	
					165						170					175	
	Leu	Ala	Asp	Ile	Trp	Trp	Asp	Asp	Asp	Lys	His	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	
					180				185					190			
	Lys	Asn	Arg	Leu	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Ala	Phe	
25					195				200					205			
	Leu	Lys	Ile	Thr	Asn	Val	Asp	Thr	Ala	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	
					210				215					220			
	Ala	Arg	Ser	Ser	Thr	Thr	Asp	Gly	Ile	Val	Thr	Tyr	Val	Met	Asp	Val	
	225					230					235					240	
30	Trp	Gly	Gln	Gly	Ala	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
					245					250							
	<210> 873																
	<211> 753																
	<212> ДНК																
35	<213> Искусственная последовательность																
	<220>																
	<221> источник																
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"																
40	<400> 873																
	gacgtgcaga tgactcagtc cccgtcgcct ctgtccgcct ccgtcggcga cgccgtgact															60	
	attaactgca aggcgtccca gaacatcaat cggtacctga actggtacca gcaaaaactg															120	
	ggagaagggc cgagacttct catctactcc gccaaactccc tgcaaactgg catcccgtcg															180	
	aggttcagcg gatcaggctc tgggtgccgac ttcactttga ccatcacgag ccctcagccc															240	
45	gaagatgtgg ccacctactt ctgcctccaa cacaactcct ggcccctgac ctttggttcg															300	
	ggcaccaagc tggagatcaa gggcggtgga ggctcagggg ggggcggctc gggagggggt															360	
	ggaagcggag gaggaggctc ccaagtcacg ctgaaggaat cgggccttg aattctgcag															420	
	ccaagccaga ccctctcgct tacttgacac ttcacccgct tctcactgtc cacttacgga															480	

atgtccgtgg gatggattcg gcagcccagc ggaaaggggt tggagtggct ggccgacatt 540
 tgggtgggatg acgacaagca ttacaaccct agcctgaaga atcggctcac catcagcaaa 600
 gacacctcca agaaccaggc gttcctgaag atcaccaacg tggataccgc cgacactgca 660
 acatactatt gtgcccgcctc ctcaaccacc gatgggatcg tgacctacgt gatggacgtc 720
 5 tggggccagg gagcttccgt gaccgtgtcc tcc 753
 <210> 874
 <211> 846
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 10 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полинуклеотид"
 <400> 874
 15 atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
 cccgacgtgc agatgactca gtcccgcgtc ctctgtccg cctccgctcg cgacgccgtg 120
 actattaact gcaaggcgtc ccagaacatc aatcggtacc tgaactggta ccagcaaaaa 180
 ctgggagaag ggccgagact tctcatctac tccgccaact ccctgcaaac tggcatcccg 240
 tcgaggttca gcggatcagg ctctggtgcc gacttcactt tgaccatcac gagccctcag 300
 20 cccgaagatg tggccacctc cttctgcctc caacacaact cctggcccct gacctttggt 360
 tcgggaccca agctggagat caagggcggt ggaggctcag gggggggcgg ctcgggaggg 420
 ggtggaagcg gaggaggagg ctcccaagtc acgctgaagg aatcggggcc tggaattctg 480
 cagccaagcc agaccctctc gcttacttgc accttcaccc gcttctcact gtccacttac 540
 ggaatgtccg tgggatggat tcggcagccc agcggaaaagg gtttgagtg gctggccgac 600
 25 atttggtggg atgacgaca gattacaac ctagcctga agaatcggct caccatcagc 660
 aaagacacct ccaagaacca ggcgttcctg aagatcacca acgtggatac cgccgacact 720
 gcaacatact attgtgcccg ctctcaacc accgatggga tcgtgaccta cgtgatggac 780
 gtctggggcc agggagcttc cgtgaccgtg tcctccggat cgcaccacca tcaccatcat 840
 catcac 846
 30 <210> 875
 <211> 282
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 35 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 875
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 40 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Asp Val Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Leu Leu
 20 25 30
 Ser Ala Ser Val Gly Asp Ala Val Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln
 35 40 45
 45 Asn Ile Asn Arg Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Glu Gly
 50 55 60
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Asn Ser Leu Gln Thr Gly Ile Pro
 65 70 75 80

RU 2752918 C2

	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Ala	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	
				85						90					95		
	Thr	Ser	Pro	Gln	Pro	Glu	Asp	Val	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Leu	Gln	His	
				100					105					110			
5	Asn	Ser	Trp	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	
				115				120					125				
	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
				130				135					140				
	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Val	Thr	Leu	Lys	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Ile	Leu	
10	145					150					155					160	
	Gln	Pro	Ser	Gln	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Phe	Thr	Arg	Phe	Ser	
					165					170					175		
	Leu	Ser	Thr	Tyr	Gly	Met	Ser	Val	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Ser	Gly	
					180				185					190			
15	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu	Ala	Asp	Ile	Trp	Trp	Asp	Asp	Asp	Lys	His	
				195				200					205				
	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	Asn	Arg	Leu	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Thr	Ser	
					210			215					220				
	Lys	Asn	Gln	Ala	Phe	Leu	Lys	Ile	Thr	Asn	Val	Asp	Thr	Ala	Asp	Thr	
20	225					230				235						240	
	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Ser	Thr	Thr	Asp	Gly	Ile	Val	Thr	
					245					250					255		
	Tyr	Val	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Ala	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
				260				265					270				
25	Gly	Ser	His	His	His	His	His	His	His	His	His	His	His	His	His	His	
				275				280									
	<210> 876																
	<211> 1485																
	<212> ДНК																
30	<213> Искусственная последовательность																
	<220>																
	<221> источник																
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"																
35	<400> 876																
	atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg											60
	cccgaacgtg	agatgactca	gtccccgtcg	ctcctgtccg	cctccgtcgg	cgacgccgtg											120
	actattaact	gcaaggcgtc	ccagaacatc	aatcgggtacc	tgaactggta	ccagcaaaaa											180
	ctgggagaag	ggccgagact	tctcatctac	tccgccaact	cctgcaaac	tggcatcccg											240
40	tcgagggttca	gcggatcagg	ctctggtgcc	gacttcactt	tgaccatcac	gagccctcag											300
	cccgaagatg	tggccacctc	cttctgcctc	caacacaact	cctggccccct	gacctttggt											360
	tcggggacca	agctggagat	caagggcggt	ggaggctcag	gggggggagg	ctcgggagg											420
	ggtggaagcg	gaggaggagg	ctcccaagtc	acgctgaagg	aatcggggccc	tggaattctg											480
	cagccaagcc	agaccctctc	gcttacttgc	accttcaccc	gcttctcact	gtccacttac											540
45	ggaatgtccg	tgggatggat	tcggcagccc	agcggaaagg	gtttggagt	gctggccgac											600
	atttggtggg	atgacgacaa	gcattacaac	cctagcctga	agaatcggct	caccatcagc											660
	aaagacacct	ccaagaacca	ggcgttcctg	aagatcacca	acgtggatac	cgccgacact											720
	gcaacatact	attgtgcccc	ctcctcaacc	accgatggga	tcgtgacctc	cgtgatggac											780

gtctgggggcc agggagcttc cgtgaccgtg tcctccacca ctaccccagc accgaggcca 840
cccaccccg g ctcctaccat cgcctcccag cctctgtccc tgcgtccgga ggcatgtaga 900
cccgagctg gtggggccgt gcatacccg ggtcttgact tgcctgcga tatctacatt 960
tgggccccctc tggctggtac ttgcgggggtc ctgctgtctt cactcgtgat cactctttac 1020
5 tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg 1080
cagactactc aagaggagga cggctgttca tgccggttcc cagaggagga ggaaggcggc 1140
tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc gcagatgctc cagcctacaa gcaggggcag 1200
aaccagctct acaacgaact caatcttggt cggagagagg agtacgacgt gctggacaag 1260
cggagaggac gggacccaga aatgggcggg aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc 1320
10 ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg gcagaagcct atagcgagat tggatgaaa 1380
ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac ggactgtacc agggactcag caccgccacc 1440
aaggacacct atgacgctct tcacatgcag gccctgccgc ctcgg 1485
<210> 877
<211> 495
15 <212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
20 полипептид"
<400> 877
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Asp Val Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Leu Leu
25 20 25 30
Ser Ala Ser Val Gly Asp Ala Val Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln
35 40 45
Asn Ile Asn Arg Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Glu Gly
50 55 60
30 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Asn Ser Leu Gln Thr Gly Ile Pro
65 70 75 80
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95
Thr Ser Pro Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln His
35 100 105 110
Asn Ser Trp Pro Leu Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140
40 Gly Gly Gly Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu
145 150 155 160
Gln Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Phe Thr Arg Phe Ser
165 170 175
Leu Ser Thr Tyr Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly
45 180 185 190
Lys Gly Leu Glu Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys His
195 200 205
Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asn Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser

RU 2752918 C2

	210		215		220												
	Lys	Asn	Gln	Ala	Phe	Leu	Lys	Ile	Thr	Asn	Val	Asp	Thr	Ala	Asp	Thr	
	225					230					235					240	
	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Ser	Thr	Thr	Asp	Gly	Ile	Val	Thr	
5					245						250				255		
	Tyr	Val	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Ala	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
				260					265				270				
	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	
				275					280				285				
10	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	
	290					295					300						
	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	
	305					310					315					320	
	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	
15				325							330				335		
	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	
				340					345				350				
	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	
			355					360				365					
20	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	
	370					375					380						
	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	
	385					390					395					400	
	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	
25				405						410					415		
	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	
				420					425				430				
	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	
				435				440				445					
30	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	
	450					455					460						
	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	
	465				470					475						480	
	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg		
35				485					490						495		
	<210> 878																
	<211> 250																
	<212> ПРТ																
	<213> Искусственная последовательность																
40	<220>																
	<221> источник																
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"																
	<400> 878																
45	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Phe	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	
	1			5					10				15				
	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Asn	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Asn	Ile	Asn	Arg	Tyr	
				20					25				30				

RU 2752918 C2

	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Leu	Gly	Glu	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	
		35						40					45				
	Tyr	Asn	Ala	Asn	Ser	Leu	Gln	Thr	Gly	Ile	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	
		50					55					60					
5	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	
	65					70					75					80	
	Ala	Asp	Val	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Leu	Gln	His	Asn	Ser	Arg	Pro	Leu	
					85					90					95		
	Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Ile	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	
10				100					105					110			
	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	
				115					120					125			
	Val	Thr	Leu	Lys	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Leu	Gln	Pro	Ser	Gln	Thr	
		130					135					140					
15	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Phe	Ala	Gly	Phe	Ser	Leu	Asn	Thr	His	Gly	
	145					150					155					160	
	Met	Gly	Val	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Ser	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	
					165					170					175		
	Leu	Ala	Asn	Ile	Trp	Trp	Asp	Asp	Asp	Lys	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	
20				180					185					190			
	Lys	Asn	Arg	Leu	Thr	Met	Ser	Lys	Asp	Thr	Ser	Asn	Asn	Gln	Ala	Phe	
			195					200						205			
	Leu	Lys	Ile	Thr	Asn	Val	Asp	Thr	Ala	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	
		210				215					220						
25	Ala	Arg	Ile	Glu	Gly	Ser	Pro	Val	Val	Thr	Thr	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp	
	225					230					235					240	
	Gly	Gln	Gly	Val	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
				245					250								
	<210> 879																
30	<211> 750																
	<212> ДНК																
	<213> Искусственная последовательность																
	<220>																
	<221> источник																
35	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"																
	<400> 879																
	gacatccaaa	tgacccagtc	acctagcttt	ctgtcggcct	cggtcggcga	cagagtgacc										60	
	attaactgca	aagcgtccca	gaacatcaac	cgctacctga	attggtacca	gcagaagctg										120	
40	ggggaagccc	cgaagctgct	gatctacaac	gcgaacagcc	tccagactgg	tattccttcc										180	
	cggttctccg	ggagcggctc	gggtaccgat	ttcacctca	ccatctctc	ccttcaaccc										240	
	gctgacgtgg	ccacctactt	ctgcttgcaa	cataattctc	ggcctctgac	cttcggaagc										300	
	ggcactatcc	tcgagatcaa	gggcggtgga	ggctcagggg	ggggcggctc	gggagggggt										360	
	ggaagcggag	gaggaggctc	ccaagtcact	cttaaggaat	ccgggccagg	actgttgcag										420	
45	ccgagccaga	ccctgtccct	cacttgtagc	ttcgccggct	tttactgaa	caccacgga										480	
	atgggcgtgg	gatggattag	gcagccctcg	ggaaagggac	tggagtggct	ggccaacatt										540	
	tggtgggacg	acgacaagta	ttacaacccg	agcctcaaga	accgcctgac	tatgtccaag										600	
	gatacctcca	acaaccaggc	cttcctgaaa	atcactaacg	tggataccgc	tgacaccgca										660	

acgtactact gcgcccggat cgaaggttcc cccgtcgtga caactgtgtt cgactactgg 720
ggacagggcg tgatggtgac cgtgtcctcc 750
<210> 880
<211> 843
5 <212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
10 полинуклеотид"
<400> 880
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
cccgacatcc aaatgaccca gtcacctagc tttctgtcgg cctcggtcgg cgacagagtg 120
accattaact gcaaagcgtc ccagaacatc aaccgctacc tgaattggta ccagcagaag 180
15 ctgggggaag ccccgaagct gctgatctac aacgcgaaca gcctccagac tggatttcct 240
tcccggttct ccgggagcgg ctcggttacc gatttcaccc tcaccatctc ctcccttcaa 300
cccgtgacg tggccacctc cttctgcttg caacataatt ctcggcctct gaccttcgga 360
agcggcacta tcctcgagat caagggcggg ggaggctcag gggggggcgg ctcgggaggg 420
ggtggaagcg gaggaggagg ctcccaagtc actcttaagg aatccggggc aggactgttg 480
20 cagccgagcc agaccctgtc cctcacttgt accttcgccg gcttttctact gaacacccac 540
ggaatgggcg tgggatggat taggcagccc tcgggaaagg gactggagtg gctggccaac 600
atttggtggg acgacgacaa gtattacaac ccgagcctca agaaccgcct gactatgtcc 660
aaggatacct ccaacaacca ggccttcctg aaaatcacta acgtggatac cgctgacacc 720
gcaacgtact actgcgcccg gatcgaaggt tccccgctc tgacaactgt gttcgactac 780
25 tggggacagg gcgtgatggg gaccgtgtcc tccggatcgc accaccatca ccatcatcat 840
cac 843
<210> 881
<211> 281
<212> ПРТ
30 <213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
35 <400> 881
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu
20 25 30
40 Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln
35 40 45
Asn Ile Asn Arg Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Glu Ala
50 55 60
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asn Ala Asn Ser Leu Gln Thr Gly Ile Pro
45 65 70 75 80
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95
Ser Ser Leu Gln Pro Ala Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln His

RU 2 752 918 C2

[illegible]

gcccctctgg ctggtacttg cggggtcctg ctgctttcac tcgtgatcac tctttactgt 1020
 aagcgcggtc ggaagaagct gctgtacatc ttttaagcaac ccttcatgag gcctgtgcag 1080
 actactcaag aggaggacgg ctgttcatgc cggttcccag aggaggagga aggcggctgc 1140
 gaactgcgcg tgaaattcag ccgcagcgca gatgctccag cctacaagca ggggcagaac 1200
 5 cagctctaca acgaactcaa tcttggtcgg agagaggagt acgacgtgct ggacaagcgg 1260
 agaggacggg acccagaaat gggcggaag ccgcgcagaa agaatcccca agagggcctg 1320
 tacaacgagc tccaaaagga taagatggca gaagcctata gcgagattgg tatgaaaggg 1380
 gaacgcagaa gaggcaaagg ccacgacgga ctgtaccagg gactcagcac cgccaccaag 1440
 gacacctatg acgctcttca catgcaggcc ctgccgcctc gg 1482
 10 <210> 883
 <211> 494
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 15 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 883
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 20 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu
 20 25 30
 Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln
 35 40 45
 25 Asn Ile Asn Arg Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Glu Ala
 50 55 60
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asn Ala Asn Ser Leu Gln Thr Gly Ile Pro
 65 70 75 80
 Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
 30 85 90 95
 Ser Ser Leu Gln Pro Ala Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln His
 100 105 110
 Asn Ser Arg Pro Leu Thr Phe Gly Ser Gly Thr Ile Leu Glu Ile Lys
 115 120 125
 35 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 130 135 140
 Gly Gly Gly Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Leu
 145 150 155 160
 Gln Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Phe Ala Gly Phe Ser
 40 165 170 175
 Leu Asn Thr His Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly
 180 185 190
 Lys Gly Leu Glu Trp Leu Ala Asn Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr
 195 200 205
 45 Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asn Arg Leu Thr Met Ser Lys Asp Thr Ser
 210 215 220
 Asn Asn Gln Ala Phe Leu Lys Ile Thr Asn Val Asp Thr Ala Asp Thr
 225 230 235 240

RU 2752918 C2

Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Glu Gly Ser Pro Val Val Thr Thr
245 250 255
Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser Thr
260 265 270
5 Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser
275 280 285
Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly
290 295 300
Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp
10 305 310 315 320
Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile
325 330 335
Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
340 345 350
15 Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
355 360 365
Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
370 375 380
Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn
20 385 390 395 400
Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
405 410 415
Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
420 425 430
25 Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
435 440 445
Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
450 455 460
Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
30 465 470 475 480
Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490
<210> 884
<211> 248
35 <212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
40 полипептид"
<400> 884
Lys Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Ile Thr Ala Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Ser Arg Val Ser Asn Ile
45 20 25 30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Ala Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Ser Thr Ser Ser Leu Ala Ser Gly Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly Ser

RU 2752918 C2

	50		55		60														
	Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Asn	Thr	Met	Glu	Ala	Glu			
	65					70					75					80			
	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	His	Gln	Trp	Ser	Ser	Asn	Pro	Trp	Thr			
5					85					90					95				
	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly			
				100					105					110					
	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Val			
				115					120					125					
10	Thr	Leu	Lys	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Met	Leu	Gln	Pro	Ser	Lys	Thr	Leu			
	130						135						140						
	Ser	Leu	Thr	Cys	Ser	Phe	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Ser	Thr	Ser	Gly	Met			
	145					150					155				160				
	Val	Val	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Ser	Gly	Lys	Ser	Leu	Glu	Trp	Leu			
15					165					170					175				
	Ala	Ala	Ile	Ala	Trp	Asp	Gly	Asp	Lys	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys			
				180					185					190					
	Ser	Arg	Val	Thr	Val	Ser	Lys	Asp	Thr	Ser	Asn	Thr	Gln	Val	Phe	Leu			
				195				200					205						
20	Arg	Ile	Thr	Ser	Val	Asp	Ile	Ala	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Thr			
	210						215					220							
	Arg	Arg	Asp	Tyr	Asp	Val	Gly	Tyr	Tyr	Tyr	Phe	Asp	Phe	Trp	Gly	Gln			
	225					230					235				240				
	Gly	Val	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser											
25					245														
	<210> 885																		
	<211> 744																		
	<212> ДНК																		
	<213> Искусственная последовательность																		
30	<220>																		
	<221> источник																		
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"																		
	<400> 885																		
35	aagattgtgc	tgacccagag	ccccactatt	accgccgcct	ccccggggga	aaaggtcacc												60	
	atcacttgtc	tggcgtcctc	acgcgtgtcg	aatatctact	ggtatcagca	gaagtcggc												120	
	gccagcccca	agctgctgat	ctactcgacc	tcctccctcg	cgtcgggagt	gccttaccgg												180	
	ttttctggct	cggaagcg	aaccagctac	tccttgacca	tcaacacat	ggaagccgag												240	
	gacgctgcca	cttactactg	ccaccagtgg	tcgagcaacc	cttggacttt	cggtggaggc												300	
40	accaaactcg	agctcaagg	cggtggaggc	tcagggggg	gcggctcggg	agggggtgga												360	
	agcggaggag	gaggtccca	agtcaccctg	aaagaatcgg	gtcccgaat	gctgcagcca												420	
	tccaagacgc	tgtcccttac	atgctccttc	tccgggttca	gcctctcaac	ttccgggatg												480	
	gtggtgtcat	ggatcagaca	gccgagcgga	aagtccctgg	agtggctggc	ggccatcgca												540	
	tgggatggcg	ataagtacta	caacccgagc	ctgaagtcaa	gggtcactgt	gtccaaggac												600	
45	acctccaaca	cccaagtgtt	ccttcggatc	acctccgtgg	acattgctga	caccgccacc												660	
	tattactgca	ctcgccggga	ctacgacgtg	ggctactact	acttcgattt	ctggggacag												720	
	ggtgtcatgg	tgaccgtgtc	ctcc															744	
	<210> 886																		

<211> 837

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

5 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 886

```

10 atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg      60
    cccaagattg tgctgaccca gagccccact attaccgccg cctccccggg ggaaaaggtc      120
    accatcactt gtctggcgct ctcacgcgtg tcgaatatct actggtatca gcagaagtcc      180
    ggcgccagcc ccaagctgct gatctactcg acctcctccc tcgcgtcggg agtgccttac      240
    cgggttttctg gctcgggaag cggaaccagc tactccttga ccatcaacac catggaagcc      300
    gaggacgctg ccacttacta ctgccaccag tggtcgagca acccttggaac tttcgggtgga      360
15 ggcaccaaac tcgagctcaa gggcggtgga ggctcagggg ggggcggctc gggaggggggt      420
    ggaagcggag gaggaggctc ccaagtcacc ctgaaagaat cgggtcccgg aatgctgcag      480
    ccatccaaga cgctgtccct tacatgctcc ttctccgggt tcagcctctc aacttcgggg      540
    atggtggtgt catggatcag acagccgagc ggaaagtccc tggagtggct ggcggccatc      600
    gcatgggatg gcgataagta ctacaacccg agcctgaagt caagggtcac tgtgtccaag      660
20 gacacctcca acacccaagt gttccttcgg atcacctccg tggacattgc tgacaccgcc      720
    acctattact gcactcgccg ggactacgac gtgggctact actacttcga tttctgggga      780
    caggggtgtca tggtgaccgt gtcctccgga tcgcaccacc atcaccatca tcatcac      837

```

<210> 887

<211> 279

25 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

30

<400> 887

```

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

```

RU 2752918 C2

	130		135		140														
	Gly	Gly	Ser	Gln	Val	Thr	Leu	Lys	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Met	Leu	Gln			
	145					150					155				160				
	Pro	Ser	Lys	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ser	Phe	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu			
5					165					170					175				
	Ser	Thr	Ser	Gly	Met	Val	Val	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Ser	Gly	Lys			
				180					185				190						
	Ser	Leu	Glu	Trp	Leu	Ala	Ala	Ile	Ala	Trp	Asp	Gly	Asp	Lys	Tyr	Tyr			
			195					200				205							
10	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Val	Ser	Lys	Asp	Thr	Ser	Asn			
		210					215					220							
	Thr	Gln	Val	Phe	Leu	Arg	Ile	Thr	Ser	Val	Asp	Ile	Ala	Asp	Thr	Ala			
	225					230					235					240			
	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Thr	Arg	Arg	Asp	Tyr	Asp	Val	Gly	Tyr	Tyr	Tyr	Phe			
15				245						250					255				
	Asp	Phe	Trp	Gly	Gln	Gly	Val	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Ser	His			
				260					265					270					
	His	His	His	His	His	His	His												
				275															
20	<210> 888																		
	<211> 1476																		
	<212> ДНК																		
	<213> Искусственная последовательность																		
	<220>																		
25	<221> источник																		
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"																		
	<400> 888																		
	atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg												60	
30	cccaagattg	tgctgaccca	gagccccact	attaccgccg	cctccccggg	ggaaaaggtc												120	
	accatcactt	gtctggcgtc	ctcacgcgtg	tcgaatatct	actggtatca	gcagaagtcc												180	
	ggcgccagcc	ccaagctgct	gatctactcg	acctcctccc	tcgcgtcggg	agtgccttac												240	
	cggttttctg	gctcgggaag	cggaaccagc	tactccttga	ccatcaacac	catggaagcc												300	
	gaggacgctg	ccacttacta	ctgccaccag	tggtcgagca	acccttggac	tttcggtgga												360	
35	ggcaccaaac	tcgagctcaa	gggcggtgga	ggctcagggg	ggggcggctc	gggagggggt												420	
	ggaagcggag	gaggaggctc	ccaagtcacc	ctgaaagaat	cgggtcccgg	aatgctgcag												480	
	ccatccaaga	cgctgtccct	tacatgctcc	ttctccgggt	tcagcctctc	aacttccggg												540	
	atggtggtgt	catggatcag	acagccgagc	ggaaagtccc	tggagtggct	ggcggccatc												600	
	gcatgggatg	gcgataagta	ctacaaccgc	agcctgaagt	caagggtcac	tgtgtccaag												660	
40	gacacctcca	acacccaagt	gttccttcgg	atcacctccg	tggacattgc	tgacaccgcc												720	
	acctattact	gcactcgccg	ggactacgac	gtgggctact	actacttcga	tttctgggga												780	
	caggggtgtca	tggtgaccgt	gtcctccacc	actaccccag	caccgaggcc	accaccccgc												840	
	gtcctacca	tcgcctccca	gcctctgtcc	ctgcgtccgg	aggcatgtag	accgcagct												900	
	gggtggggccg	tgcatacccg	gggtcttgac	ttcgctgcg	atatctacat	ttgggcccct												960	
45	ctggctggta	cttgcggggt	cctgctgctt	tcaactcgtga	tcaactctta	ctgtaagcgc												1020	
	ggtcggaaga	agctgctgta	catctttaag	caacccttca	tgaggcctgt	gcagactact												1080	
	caagaggagg	acggctgttc	atgccggttc	ccagaggagg	aggaaggcgg	ctgcgaactg												1140	
	cgcgtgaaat	tcagccgcag	cgcagatgct	ccagcctaca	agcaggggca	gaaccagctc												1200	

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gactacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260
 cgggacccag aaatgggacg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320
 gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380
 agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440
 5 tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476
 <210> 889
 <211> 492
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 10 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 889
 15 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Lys Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Ile Thr
 20 25 30
 Ala Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Ser
 20 35 40 45
 Arg Val Ser Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Ala Ser Pro
 50 55 60
 Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Thr Ser Ser Leu Ala Ser Gly Val Pro Tyr
 65 70 75 80
 25 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Asn
 85 90 95
 Thr Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Trp Ser
 100 105 110
 Ser Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Gly
 30 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 130 135 140
 Gly Gly Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Met Leu Gln
 145 150 155 160
 35 Pro Ser Lys Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu
 165 170 175
 Ser Thr Ser Gly Met Val Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys
 180 185 190
 Ser Leu Glu Trp Leu Ala Ala Ile Ala Trp Asp Gly Asp Lys Tyr Tyr
 40 195 200 205
 Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Val Ser Lys Asp Thr Ser Asn
 210 215 220
 Thr Gln Val Phe Leu Arg Ile Thr Ser Val Asp Ile Ala Asp Thr Ala
 225 230 235 240
 45 Thr Tyr Tyr Cys Thr Arg Arg Asp Tyr Asp Val Gly Tyr Tyr Tyr Phe
 245 250 255
 Asp Phe Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr
 260 265 270

RU 2752918 C2

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
275 280 285
Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300
5 His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320
Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
325 330 335
10 Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
340 345 350
Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
355 360 365
Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380
15 Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385 390 395 400
Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415
20 Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430
Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445
Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
450 455 460
25 Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480
Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490
<210> 890
30 <211> 247
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
35 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 890
Asn Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Arg Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
40 Asp Arg Val Thr Leu Ser Cys Lys Gly Ser Gln Asn Ile Asn Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asn Thr Asn Asn Leu Gln Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
45 50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Cys Gln Tyr Asn Asn Gly Asn Thr

RU 2752918 C2

		85		90		95	
		Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly					
		100		105		110	
		Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ile					
5		115		120		125	
		Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu Ser Val					
		130		135		140	
		Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asn Thr Val Thr Gly Tyr Ala Met					
		145		150		155	160
10		His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met Gly Trp					
		165		170		175	
		Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Lys Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly					
		180		185		190	
		Arg Cys Val Phe Ser Leu Glu Ala Ser Ala Ser Thr Ala His Leu Gln					
15		195		200		205	
		Ile Ser Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg					
		210		215		220	
		Ser Thr Tyr Tyr Gly Tyr Lys Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly					
		225		230		235	240
20		Thr Leu Val Thr Val Ser Ser					
		245					
		<210> 891					
		<211> 741					
		<212> ДНК					
25		<213> Искусственная последовательность					
		<220>					
		<221> источник					
		<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"					
30		<400> 891					
		aacatccaac tgactcagag ccccagccgg ctgtccgcct ccgtggggga cagggtcaca				60	
		ctgagctgca agggttctca gaacatcaac aactacctcg cgtggtacca gcagaagctg				120	
		ggagaggccc ccaagctgct catctacaac accaacaatc tgcaaactgg cattccatcg				180	
		agattctcag gatcagggtc cggtaccgac tacaccttca cgatttcggg acttcagcct				240	
35		gaggatgtgg ccacctactt ctgctgtcag tacaacaacg gcaacacctt cggtgctggc				300	
		accaagctgg aactcaaagg cggtggaggc tcaggggggg gcggctcggg aggggggtgga				360	
		agcggaggag gaggtcccca aattcagttg gtgcagtcgg gcccgagct gaagaagcct				420	
		ggagaatccg tgaagatctc gtgcaaagct tccgggaaca ccgtgaccgg atacgcaatg				480	
		cactgggtcc gccaggcacc gggaaaggga ctgaagtgga tgggggtggat caacacctac				540	
40		agcggaaagc cgacttacgc cgatgacttt aagggacgct gtgtgttctc cctggaagcg				600	
		tccgcctcga ctgcccatct tcaaatctcc aacctgaaga atgaggacac cgccacttac				660	
		ttctgcgccc ggagcaccta ttacggctac aaggactggt tcgcgtattg gggccagggc				720	
		actctcgtga ccgtgtcctc c				741	
		<210> 892					
45		<211> 834					
		<212> ДНК					
		<213> Искусственная последовательность					
		<220>					

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 892

```

5  atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg      60
   cccaacatcc aactgactca gagccccagc cggctgtccg cctccgtggg ggacaggggtc      120
   acactgagct gcaaggggttc tcagaacatc aacaactacc tcgctgtgga ccagcagaag      180
   ctgggagagg cccccaagct gctcatctac aacaccaaca atctgcaaac tggcattcca      240
   tcgagattct caggatcagg gtccgggtacc gactacacct tcacgatttc gggacttcag      300
10  cctgaggatg tggccacctt cttctgctgt cagtacaaca acggcaacac cttcgggtgct      360
   ggcaccaagc tggaactcaa aggcgggtgga ggctcagggg ggggcggtc gggaggggggt      420
   ggaagcggag gaggaggtc ccaaattcag ttggtgcagt ccggcccggg gctgaagaag      480
   cctggagaat ccgtgaagat ctctgcaaaa gcttccggga acaccgtgac cggatacgca      540
   atgcactggg tccgccaggc accgggaaaag ggactgaagt ggatgggggt gatcaacacc      600
15  tacagcggaa agccgactta cgccgatgac tttaagggac gctgtgtgtt ctccctggaa      660
   gcgtccgcct cgactgccc tcttcaaata tccaacctga agaagtagga caccgccact      720
   tacttctgcg cccggagcac ctattacggc tacaaggact gggtcgcgta ttggggccag      780
   ggcactctcg tgaccgtgtc ctccggatcg caccaccatc accatcatca tcac          834

```

<210> 893

20 <211> 278

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 893

```

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1           5           10           15
30  His Ala Ala Arg Pro Asn Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Arg Leu
     20           25           30
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Leu Ser Cys Lys Gly Ser Gln
     35           40           45
Asn Ile Asn Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Glu Ala
35     50           55           60
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asn Thr Asn Asn Leu Gln Thr Gly Ile Pro
65     70           75           80
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile
     85           90           95
40  Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Cys Gln Tyr
     100          105          110
Asn Asn Gly Asn Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Gly
     115          120          125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
45     130          135          140
Gly Gly Ser Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys
145          150          155          160
Pro Gly Glu Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asn Thr Val

```

RU 2752918 C2

					165					170					175		
	Thr	Gly	Tyr	Ala	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	
					180					185					190		
	Lys	Trp	Met	Gly	Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Ser	Gly	Lys	Pro	Thr	Tyr	Ala	
5					195					200					205		
	Asp	Asp	Phe	Lys	Gly	Arg	Cys	Val	Phe	Ser	Leu	Glu	Ala	Ser	Ala	Ser	
					210					215					220		
	Thr	Ala	His	Leu	Gln	Ile	Ser	Asn	Leu	Lys	Asn	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	
	225						230					235				240	
10	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Gly	Tyr	Lys	Asp	Trp	Phe	Ala	
					245						250					255	
	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Ser	His	His	
					260					265					270		
	His	His	His	His	His	His											
15					275												
	<210> 894																
	<211> 1473																
	<212> ДНК																
	<213> Искусственная последовательность																
20	<220>																
	<221> источник																
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"																
	<400> 894																
25	atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg											60
	cccaacatcc	aactgactca	gagccccagc	cggtgtgccg	cctccgtggg	ggacaggggtc											120
	acactgagct	gcaaggggttc	tcagaacatc	aacaactacc	tcgctgtgga	ccagcagaag											180
	ctgggagagg	cccccaagct	gctcatctac	aacaccaaca	atctgcaaac	tggcattcca											240
	tcgagattct	caggatcagg	gtccgggtacc	gactacacct	tcacgatttc	gggacttcag											300
30	cctgaggatg	tggccaccta	cttctgctgt	cagtacaaca	acggcaacac	cttcgggtgct											360
	ggcaccaagc	tggaactcaa	aggcgggtga	ggctcagggg	ggggcggtc	gggaggggggt											420
	ggaagcggag	gaggaggctc	ccaaattcag	ttggtgcagt	ccggcccga	gctgaagaag											480
	cctggagaat	ccgtgaagat	ctcgtgcaaa	gcttccggga	acaccgtgac	cggatacgca											540
	atgcactggg	tccgccaggc	accgggaaag	ggactgaagt	ggatgggggtg	gatcaacacc											600
35	tacagcggaa	agccgactta	cgccgatgac	tttaagggac	gctgtgtgtt	ctccctggaa											660
	gcgtccgcct	cgactgcca	tcttcaaata	tccaacctga	agaatgagga	caccgccact											720
	tacttctgcg	cccggagcac	ctattacggc	tacaaggact	ggttcgcgta	ttggggccag											780
	ggcactctcg	tgaccgtgtc	ctccaccact	acccagcac	cgaggccacc	caccccggt											840
	cctaccatcg	cctcccagcc	tctgtccctg	cgccggagg	catgtagacc	cgcagctggt											900
40	ggggccgtgc	ataccggggg	tcttgacttc	gcctgcgata	tctacatttg	ggcccctctg											960
	gctggtactt	gcgggggtcct	gctgctttca	ctcgtgatca	ctctttactg	taagcgcggt											1020
	cggaagaagc	tgctgtacat	ctttaagcaa	cccttcatga	ggcctgtgca	gactactcaa											1080
	gaggaggacg	gctgttcatg	ccggttccca	gaggaggagg	aaggcggctg	cgaactgcgc											1140
	gtgaaattca	gccgcagcgc	agatgctcca	gcctacaagc	aggggcagaa	ccagctctac											1200
45	aacgaactca	atcttggtcg	gagagaggag	tacgacgtgc	tggacaagcg	gagaggacgg											1260
	gacccagaaa	tgggcgggaa	gccgcgcaga	aagaatcccc	aagagggcct	gtacaacgag											1320
	ctccaaaagg	ataagatggc	agaagcctat	agcgagattg	gtatgaaagg	ggaacgcaga											1380
	agaggcaaaag	gccacgacgg	actgtaccag	ggactcagca	ccgccaccaa	ggacacctat											1440

gacgctcttc acatgcaggc cctgccgcct cgg

<210> 895

<211> 491

<212> ПРТ

5 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

10 <400> 895

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asn Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Arg Leu

20 25 30

15 Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Leu Ser Cys Lys Gly Ser Gln

35 40 45

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

50 55 60

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asn Thr Asn Asn Leu Gln Thr Gly Ile Pro

20 65 70 75 80

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile

85 90 95

Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Cys Gln Tyr

100 105 110

25 Asn Asn Gly Asn Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

130 135 140

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

30 145 150 155 160

Pro Gly Glu Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asn Thr Val

165 170 175

Thr Gly Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu

180 185 190

35 Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Lys Pro Thr Tyr Ala

195 200 205

Asp Asp Phe Lys Gly Arg Cys Val Phe Ser Leu Glu Ala Ser Ala Ser

210 215 220

Thr Ala His Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr

40 225 230 235 240

Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Tyr Lys Asp Trp Phe Ala

245 250 255

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro

260 265 270

45 Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu

275 280 285

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His

290 295 300

RU 2752918 C2

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
305 310 315 320
Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
325 330 335
5 Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
340 345 350
Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
355 360 365
Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
10 370 375 380
Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
385 390 395 400
Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
405 410 415
15 Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
420 425 430
Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
435 440 445
Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
20 450 455 460
His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
465 470 475 480
Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490
25 <210> 896
<211> 17
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
30 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид"
<400> 896
Gly Ile Tyr Tyr Asp Ser Tyr Lys Lys Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
35 1 5 10 15
Gly
<210> 897
<211> 17
<212> ПРТ
40 <213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид"
45 <400> 897
Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Lys Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 898
 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 5 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 898
 10 Ser Ile Ser Ser Thr Ser Ile Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Val Lys
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 899
 <211> 16
 15 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 20 <400> 899
 Asp Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys His Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asn
 1 5 10 15
 <210> 900
 25 <211> 16
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 30 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 900
 Asn Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asn
 1 5 10 15
 35 <210> 901
 <211> 16
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 40 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 901
 Ala Ile Ala Trp Asp Gly Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 45 1 5 10 15
 <210> 902
 <211> 17
 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 5 пептид"
 <400> 902
 Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Lys Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly
 10 <210> 903
 <211> 5
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 15 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 903
 Asp Trp Phe Thr Tyr
 20 1 5
 <210> 904
 <211> 8
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 25 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 904
 30 His Asp Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr
 1 5
 <210> 905
 <211> 11
 <212> ПРТ
 35 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 40 <400> 905
 His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala Tyr
 1 5 10
 <210> 906
 <211> 14
 45 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 906
 Ser Ser Thr Thr Asp Gly Ile Val Thr Tyr Val Met Asp Val
 5 1 5 10
 <210> 907
 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 10 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 907
 15 Ser Ala Tyr Tyr Gly Tyr Lys Asp Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 908
 <211> 13
 <212> ПРТ
 20 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 25 <400> 908
 Ile Glu Gly Ser Pro Val Val Thr Thr Val Phe Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 909
 <211> 12
 30 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 35 <400> 909
 Arg Asp Tyr Asp Val Gly Tyr Tyr Tyr Phe Asp Phe
 1 5 10
 <210> 910
 40 <211> 5
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 45 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 910
 Asp Trp Phe Ala Tyr

1 5
 <210> 911
 <211> 11
 <212> ПРТ
 5 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 10 <400> 911
 His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala Tyr
 1 5 10
 <210> 912
 <211> 12
 15 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 20 пептид"
 <400> 912
 Ser Ala Tyr Tyr Gly Tyr Lys Asp Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 913
 25 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 30 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 913
 Gly Ala Tyr Tyr Gly Tyr Arg Asp Trp Phe Thr Tyr
 1 5 10
 35 <210> 914
 <211> 8
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 40 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 914
 His Asp Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr
 45 1 5
 <210> 915
 <211> 14
 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 5 пептид"
 <400> 915
 Ser Ser Thr Thr Asp Gly Ile Val Thr Tyr Val Met Asp Val
 1 5 10
 <210> 916
 <211> 13
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 15 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 916
 Ile Glu Gly Ser Pro Val Val Thr Thr Val Phe Asp Tyr
 1 5 10
 20 <210> 917
 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 25 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 917
 Arg Asp Tyr Asp Val Gly Tyr Tyr Tyr Phe Asp Phe
 30 1 5 10
 <210> 918
 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 35 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 918
 40 Ser Thr Tyr Tyr Gly Tyr Lys Asp Trp Phe Ala Tyr
 1 5 10
 <210> 919
 <211> 17
 <212> ПРТ
 45 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический

пептид"

<400> 919

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Asn Lys Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

5 Ala

<210> 920

<211> 13

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

10 <220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 920

15 Lys Ile Asn Ser Gly Asn Ile Gly Ser Tyr Phe Ile His

1 5 10

<210> 921

<211> 17

<212> ПРТ

20 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

25 <400> 921

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Asn Lys Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 922

30 <211> 11

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

35 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 922

Lys Ala Ser Gln Asn Ile Asn Arg Tyr Leu Asn

1 5 10

40 <210> 923

<211> 11

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

45 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 923

Gln Ala Ser Gln Asn Ile Asn Lys Tyr Ile Ala
 1 5 10
 <210> 924
 <211> 11
 5 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 10 пептид"
 <400> 924
 Lys Ala Ser Gln Asn Ile Asn Arg Tyr Leu Asn
 1 5 10
 <210> 925
 15 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 20 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 925
 Leu Ala Ser Ser Arg Val Ser Asn Ile Tyr
 1 5 10
 25 <210> 926
 <211> 11
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 30 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 926
 Lys Gly Ser Gln Asn Ile Asn Asn Tyr Leu Ala
 35 1 5 10
 <210> 927
 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 40 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 927
 45 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Asn Lys Lys Asn Tyr Leu
 1 5 10 15
 Ala
 <210> 928

<211> 11
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 928
 Gln Ala Ser Gln Asn Ile Asn Lys Tyr Ile Ala
 10 1 5 10
 <210> 929
 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 15 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 929
 20 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Asn Lys Lys Asn Tyr Leu
 1 5 10 15
 Ala
 <210> 930
 <211> 13
 25 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 30 <400> 930
 Lys Ile Asn Ser Gly Asn Ile Gly Ser Tyr Phe Ile His
 1 5 10
 <210> 931
 35 <211> 11
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 40 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 931
 Lys Ala Ser Gln Asn Ile Asn Arg Tyr Leu Asn
 1 5 10
 45 <210> 932
 <211> 11
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 5 <400> 932
 Lys Ala Ser Gln Asn Ile Asn Arg Tyr Leu Asn
 1 5 10
 <210> 933
 <211> 10
 10 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 15 <400> 933
 Leu Ala Ser Ser Arg Val Ser Asn Ile Tyr
 1 5 10
 <210> 934
 20 <211> 11
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 934
 Lys Gly Ser Gln Asn Ile Asn Asn Tyr Leu Ala
 1 5 10
 30 <210> 935
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 35 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 935
 Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
 40 1 5
 <210> 936
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 45 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 936
 Arg Asp Asp Lys Arg Pro His
 1 5
 <210> 937
 5 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 10 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 937
 Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
 1 5
 15 <210> 938
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 20 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 938
 Ser Ala Asn Ser Leu Gln Thr
 25 1 5
 <210> 939
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 30 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 939
 35 Tyr Thr Ser Thr Leu Glu Ser
 1 5
 <210> 940
 <211> 7
 <212> ПРТ
 40 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 45 <400> 940
 Asn Ala Asn Ser Leu Gln Thr
 1 5
 <210> 941

<211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 941
 Ser Thr Ser Ser Leu Ala Ser
 10 1 5
 <210> 942
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 15 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 942
 20 Asn Thr Asn Asn Leu Gln Thr
 1 5
 <210> 943
 <211> 7
 <212> ПРТ
 25 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 30 <400> 943
 Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
 1 5
 <210> 944
 <211> 7
 35 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 40 пептид"
 <400> 944
 Tyr Thr Ser Thr Leu Glu Ser
 1 5
 <210> 945
 45 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 945
 5 Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
 1 5
 <210> 946
 <211> 7
 <212> ПРТ
 10 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 15 <400> 946
 Arg Asp Asp Lys Arg Pro His
 1 5
 <210> 947
 <211> 7
 20 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 25 <400> 947
 Ser Ala Asn Ser Leu Gln Thr
 1 5
 <210> 948
 30 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 35 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 948
 Asn Ala Asn Ser Leu Gln Thr
 1 5
 40 <210> 949
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 45 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 949

Ser Thr Ser Ser Leu Ala Ser
 1 5
 <210> 950
 <211> 7
 5 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 10 пептид"
 <400> 950
 Asn Thr Asn Asn Leu Gln Thr
 1 5
 <210> 951
 15 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 20 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 951
 Gln Gln Tyr Tyr Asn Phe Pro Pro Trp Thr
 1 5 10
 25 <210> 952
 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 30 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 952
 His Ser Tyr Asp Ser Gly Ile Asn Ile Val
 35 1 5 10
 <210> 953
 <211> 8
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 40 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 953
 45 Gln Gln Tyr Tyr Asn Phe Pro Thr
 1 5
 <210> 954
 <211> 9

<212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 5 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 954
 Leu Gln His Asn Ser Trp Pro Leu Thr
 1 5
 10 <210> 955
 <211> 9
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 15 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 955
 Leu Gln Tyr Asp Asp Leu Pro Tyr Thr
 20 1 5
 <210> 956
 <211> 9
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 25 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 956
 30 Leu Gln His Asn Ser Arg Pro Leu Thr
 1 5
 <210> 957
 <211> 9
 <212> ПРТ
 35 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 40 <400> 957
 His Gln Trp Ser Ser Asn Pro Trp Thr
 1 5
 <210> 958
 <211> 8
 45 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 958
 Cys Gln Tyr Asn Asn Gly Asn Thr
 5 1 5
 <210> 959
 <211> 8
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 10 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 959
 15 Gln Gln Tyr Tyr Asn Phe Pro Thr
 1 5
 <210> 960
 <211> 9
 <212> ПРТ
 20 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 25 <400> 960
 Leu Gln Tyr Asp Asp Leu Pro Tyr Thr
 1 5
 <210> 961
 <211> 10
 30 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 35 пептид"
 <400> 961
 Gln Gln Tyr Tyr Asn Phe Pro Pro Trp Thr
 1 5 10
 <210> 962
 40 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 45 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 962
 His Ser Tyr Asp Ser Gly Ile Asn Ile Val

1 5 10

<210> 963

<211> 9

<212> ПРТ

5 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

10 <400> 963

Leu Gln His Asn Ser Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 964

<211> 9

15 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

20 <400> 964

Leu Gln His Asn Ser Arg Pro Leu Thr

1 5

<210> 965

25 <211> 9

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

30 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 965

His Gln Trp Ser Ser Asn Pro Trp Thr

1 5

35 <210> 966

<211> 8

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

40 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 966

Cys Gln Tyr Asn Asn Gly Asn Thr

45 1 5

<210> 967

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 967

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Glu Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Ala Phe His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Lys Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Glu Asp Ser Ala Arg Thr Ala Asn

65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Ala Tyr Tyr Gly Tyr Arg Asp Trp Phe Thr Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

115

<210> 968

<211> 115

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 968

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Leu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Thr Ser Ile Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg His Asp Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met

100 105 110

Val Thr Val

115

<210> 969

<211> 117

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

5 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 969

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

25 <210> 970

<211> 122

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

30 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 970

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

115 120

<210> 971
 <211> 119
 <212> ПРТ

5 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

10 <400> 971
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Thr
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser
 20 25 30
 15 Gly Met Gln Trp Ile Arg Gln Ala Pro Lys Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Ser Gly Ile Tyr Tyr Asp Ser Tyr Lys Lys Ser Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 20 65 70 75 80
 Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Ala Tyr Tyr Gly Tyr Lys Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 25 Gln Gly Val Met Val Thr Val
 115

<210> 972
 <211> 121
 <212> ПРТ

30 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

35 <400> 972
 Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Leu Gln Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Phe Ala Gly Phe Ser Leu Asn Thr His
 20 25 30
 40 Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Ala Asn Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Asn Arg Leu Thr Met Ser Lys Asp Thr Ser Asn Asn Gln Ala
 45 65 70 75 80
 Phe Leu Lys Ile Thr Asn Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Ile Glu Gly Ser Pro Val Val Thr Thr Val Phe Asp Tyr

100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val
 115 120
 <210> 973
 5 <211> 120
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 10 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 973
 Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Met Leu Gln Pro Ser Lys
 1 5 10 15
 15 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30
 Gly Met Val Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Ser Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Ala Ala Ile Ala Trp Asp Gly Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser
 20 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Val Ser Lys Asp Thr Ser Asn Thr Gln Val
 65 70 75 80
 Phe Leu Arg Ile Thr Ser Val Asp Ile Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95
 25 Cys Thr Arg Arg Asp Tyr Asp Val Gly Tyr Tyr Tyr Phe Asp Phe Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val
 115 120
 <210> 974
 30 <211> 119
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 35 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 974
 Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 40 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asn Thr Val Thr Gly Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Lys Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 45 50 55 60
 Lys Gly Arg Cys Val Phe Ser Leu Glu Ala Ser Ala Ser Thr Ala His
 65 70 75 80
 Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95
Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Tyr Lys Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
5 115
<210> 975
<211> 117
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
10 <220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 975
15 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Lys Lys Gly Leu Glu Trp Val
20 35 40 45
Ala Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
25 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val
30 115
<210> 976
<211> 119
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
35 <220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 976
40 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Thr
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser
20 25 30
Gly Met Gln Trp Ile Arg Gln Ala Pro Lys Lys Gly Leu Glu Trp Ile
45 35 40 45
Ser Gly Ile Tyr Tyr Asp Ser Tyr Lys Lys Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80
 Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Ala Tyr Tyr Gly Tyr Lys Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
 5 100 105 110
 Gln Gly Val Met Val Thr Val
 115
 <210> 977
 <211> 119
 10 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 15 полипептид"
 <400> 977
 Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Glu Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 20 25 30
 Ala Phe His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Lys Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60
 25 Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Glu Asp Ser Ala Arg Thr Ala Asn
 65 70 75 80
 Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Ala Tyr Tyr Gly Tyr Arg Asp Trp Phe Thr Tyr Trp Gly
 30 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 115
 <210> 978
 <211> 115
 35 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 40 полипептид"
 <400> 978
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Leu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Tyr
 45 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ser Ile Ser Ser Thr Ser Ile Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
5 85 90 95
Ala Arg His Asp Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met
100 105 110
Val Thr Val
115
10 <210> 979
<211> 122
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
15 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 979
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
20 1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Phe Thr Arg Phe Ser Leu Ser Thr Tyr
20 25 30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
25 Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys His Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asn Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Ala
65 70 75 80
Phe Leu Lys Ile Thr Asn Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
30 85 90 95
Cys Ala Arg Ser Ser Thr Thr Asp Gly Ile Val Thr Tyr Val Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Ala Ser Val Thr Val
115 120
35 <210> 980
<211> 121
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
40 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 980
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Leu Gln Pro Ser Gln
45 1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Phe Ala Gly Phe Ser Leu Asn Thr His
20 25 30
Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45
 Trp Leu Ala Asn Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Asn Arg Leu Thr Met Ser Lys Asp Thr Ser Asn Asn Gln Ala
 5 65 70 75 80
 Phe Leu Lys Ile Thr Asn Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Ile Glu Gly Ser Pro Val Val Thr Thr Val Phe Asp Tyr
 100 105 110
 10 Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val
 115 120
 <210> 981
 <211> 120
 <212> ПРТ
 15 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 20 <400> 981
 Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Met Leu Gln Pro Ser Lys
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30
 25 Gly Met Val Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Ser Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Ala Ala Ile Ala Trp Asp Gly Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Val Ser Lys Asp Thr Ser Asn Thr Gln Val
 30 65 70 75 80
 Phe Leu Arg Ile Thr Ser Val Asp Ile Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Thr Arg Arg Asp Tyr Asp Val Gly Tyr Tyr Tyr Phe Asp Phe Trp
 100 105 110
 35 Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val
 115 120
 <210> 982
 <211> 119
 <212> ПРТ
 40 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 45 <400> 982
 Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asn Thr Val Thr Gly Tyr

20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Lys Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 5 50 55 60
 Lys Gly Arg Cys Val Phe Ser Leu Glu Ala Ser Ala Ser Thr Ala His
 65 70 75 80
 Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95
 10 Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Tyr Lys Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 115
 <210> 983
 15 <211> 119
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 20 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 983
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 25 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys
 30 50 55 60
 Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Asn Ser Thr Ser Thr Leu Tyr Met
 65 70 75 80
 Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 35 Arg His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 984
 40 <211> 119
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 45 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 984
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

RU 2752918 C2

1 5 10 15
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 5 35 40 45
 Gly Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Gln Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Ile Ser Thr Leu Tyr Leu
 65 70 75 80
 10 Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 15 115
 <210> 985
 <211> 119
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 20 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 985
 25 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 30 35 40 45
 Ala Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr Leu
 65 70 75 80
 35 Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 40 115
 <210> 986
 <211> 119
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 45 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"

<400> 986

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

<210> 987

<211> 114

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"

<400> 987

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

<210> 988

<211> 111

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический

полипептид"

<400> 988

Gln Val Val Leu Thr Gln Pro Lys Ser Val Ser Thr Ser Leu Glu Ser

1 5 10 15

5 Thr Val Lys Leu Ser Cys Lys Ile Asn Ser Gly Asn Ile Gly Ser Tyr

20 25 30

Phe Ile His Trp Tyr Gln Gln His Glu Gly Arg Ser Pro Thr Thr Met

35 40 45

Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro His Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

10 50 55 60

Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Phe Leu Thr Ile Asn Asn

65 70 75 80

Val Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys His Ser Tyr Asp Ser

85 90 95

15 Gly Ile Asn Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 989

<211> 112

<212> ПРТ

20 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

25 <400> 989

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Gln Ala Val Ser Ala Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser

20 25 30

30 Glu Asn Lys Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

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

35 65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Tyr Asn Phe Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

40 <210> 990

<211> 107

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

45 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 990

RU 2752918 C2

Asp Val Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Leu Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Ala Val Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ile Asn Arg Tyr
 20 25 30
 5 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Glu Gly Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Asn Ser Leu Gln Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Ser Pro Gln Pro
 10 65 70 75 80
 Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln His Asn Ser Trp Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105
 15 <210> 991
 <211> 107
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 20 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 991
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 25 1 5 10 15
 Asp Lys Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asn Ile Asn Lys Tyr
 20 25 30
 Ile Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 30 Arg Tyr Thr Ser Thr Leu Glu Ser Gly Thr Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Val Glu Ser
 65 70 75 80
 Gly Asp Val Ala Ser Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asp Leu Pro Tyr
 35 85 90 95
 Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105
 <210> 992
 <211> 107
 40 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 45 <400> 992
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ile Asn Arg Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
5 Tyr Asn Ala Asn Ser Leu Gln Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Ala Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln His Asn Ser Arg Pro Leu
10 85 90 95
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Ile Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 993
<211> 106
15 <212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
20 полипептид"
<400> 993
Lys Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Ile Thr Ala Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Ser Arg Val Ser Asn Ile
25 20 25 30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Ala Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Ser Thr Ser Ser Leu Ala Ser Gly Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
30 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Asn Thr Met Glu Ala Glu
65 70 75 80
Asp Ala Ala Thr Tyr Cys His Gln Trp Ser Ser Asn Pro Trp Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
35 100 105
<210> 994
<211> 106
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
40 <220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 994
45 Asn Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Arg Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Leu Ser Cys Lys Gly Ser Gln Asn Ile Asn Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asn Thr Asn Asn Leu Gln Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 5 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Cys Gln Tyr Asn Asn Gly Asn Thr
 85 90 95
 Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 10 100 105
 <210> 995
 <211> 112
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 15 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 995
 20 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Gln Ala Val Ser Ala Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30
 Glu Asn Lys Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 25 35 40 45
 Ser Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Ile Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 30 Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 85 90 95
 Tyr Tyr Asn Phe Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 <210> 996
 35 <211> 107
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 40 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 996
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 45 Asp Lys Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asn Ile Asn Lys Tyr
 20 25 30
 Ile Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45

Arg Tyr Thr Ser Thr Leu Glu Ser Gly Thr Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Val Glu Ser
65 70 75 80
5 Gly Asp Val Ala Ser Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asp Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105
<210> 997
10 <211> 114
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
15 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 997
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Gln Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15
20 Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30
Glu Asn Lys Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
25 50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ile Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
30 Tyr Tyr Asn Phe Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
100 105 110
Leu Lys
<210> 998
<211> 111
35 <212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
40 полипептид"
<400> 998
Gln Val Val Leu Thr Gln Pro Lys Ser Val Ser Thr Ser Leu Glu Ser
1 5 10 15
Thr Val Lys Leu Ser Cys Lys Ile Asn Ser Gly Asn Ile Gly Ser Tyr
45 20 25 30
Phe Ile His Trp Tyr Gln Gln His Glu Gly Arg Ser Pro Thr Thr Met
35 40 45
Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro His Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60
 Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Phe Leu Thr Ile Asn Asn
 65 70 75 80
 Val Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys His Ser Tyr Asp Ser
 5 85 90 95
 Gly Ile Asn Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110
 <210> 999
 <211> 107
 10 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 15 полипептид"
 <400> 999
 Asp Val Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Leu Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Ala Val Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ile Asn Arg Tyr
 20 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Glu Gly Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Asn Ser Leu Gln Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 25 Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Ser Pro Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln His Asn Ser Trp Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 30 100 105
 <210> 1000
 <211> 107
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 35 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 1000
 40 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ile Asn Arg Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 45 35 40 45
 Tyr Asn Ala Asn Ser Leu Gln Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

RU 2 752 918 C2

	65				70					75					80	
	Ala	Asp	Val	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Leu	Gln	His	Asn	Ser	Arg	Pro	Leu
					85					90					95	
	Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Ile	Leu	Glu	Ile	Lys					
5				100					105							
	<210> 1001															
	<211> 106															
	<212> ПРТ															
	<213> Искусственная последовательность															
10	<220>															
	<221> источник															
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"															
	<400> 1001															
15	Lys	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Thr	Ile	Thr	Ala	Ala	Ser	Pro	Gly
	1				5					10					15	
	Glu	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Leu	Ala	Ser	Ser	Arg	Val	Ser	Asn	Ile
				20					25					30		
	Tyr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Ser	Gly	Ala	Ser	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr
20			35					40					45			
	Ser	Thr	Ser	Ser	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Tyr	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
		50					55					60				
	Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Asn	Thr	Met	Glu	Ala	Glu
	65					70					75					80
25	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	His	Gln	Trp	Ser	Ser	Asn	Pro	Trp	Thr
					85					90					95	
	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys						
				100						105						
	<210> 1002															
30	<211> 106															
	<212> ПРТ															
	<213> Искусственная последовательность															
	<220>															
	<221> источник															
35	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"															
	<400> 1002															
	Asn	Ile	Gln	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Arg	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
	1				5					10					15	
40	Asp	Arg	Val	Thr	Leu	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gln	Asn	Ile	Asn	Asn	Tyr
				20					25					30		
	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Leu	Gly	Glu	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
			35					40					45			
	Tyr	Asn	Thr	Asn	Asn	Leu	Gln	Thr	Gly	Ile	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
45		50					55					60				
	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln	Pro
	65					70					75					80
	Glu	Asp	Val	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Cys	Gln	Tyr	Asn	Asn	Gly	Asn	Thr

85 90 95
Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105
<210> 1003
5 <211> 112
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
10 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 1003
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
15 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30
Glu Asn Lys Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45
Val Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
20 50 55 60
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
25 Tyr Tyr Asn Phe Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 1004
<211> 112
<212> ПРТ
30 <213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
35 <400> 1004
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30
40 Glu Asn Lys Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ala Pro Arg Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
50 55 60
Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
45 65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Tyr Tyr Asn Phe Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

	100	105	110
	<210> 1005		
	<211> 112		
	<212> ПРТ		
5	<213> Искусственная последовательность		
	<220>		
	<221> источник		
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"		
10	<400> 1005		
	Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly		
	1	5	10 15
	Gln Pro Val Ser Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser		
	20	25	30
15	Glu Asn Lys Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln		
	35	40	45
	Ser Pro Gln Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val		
	50	55	60
	Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys		
20	65	70	75 80
	Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln		
	85	90	95
	Tyr Tyr Asn Phe Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
	100	105	110
25	<210> 1006		
	<211> 10		
	<212> ПРТ		
	<213> Искусственная последовательность		
	<220>		
30	<221> источник		
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"		
	<400> 1006		
	Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His		
35	1	5	10
	<210> 1007		
	<211> 10		
	<212> ПРТ		
	<213> Искусственная последовательность		
40	<220>		
	<221> источник		
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"		
	<400> 1007		
45	Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His		
	1	5	10
	<210> 1008		
	<211> 10		

<212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 5 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1008
 Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His
 1 5 10
 10 <210> 1009
 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 15 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1009
 Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr Tyr Ile His
 20 1 5 10
 <210> 1010
 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 25 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1010
 30 Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 1011
 <211> 17
 35 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 40 пептид"
 <400> 1011
 Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly
 45 <210> 1012
 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 5 <400> 1012
 Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 1013
 10 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 15 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1013
 Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 20 Gly
 <210> 1014
 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 25 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1014
 30 Asp Met Asn Ile Leu Ala Thr Val Pro Phe Asp Ile
 1 5 10
 <210> 1015
 <211> 12
 <212> ПРТ
 35 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 40 <400> 1015
 Asp Met Asn Ile Leu Ala Thr Val Pro Phe Asp Ile
 1 5 10
 <210> 1016
 <211> 12
 45 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1016
 Asp Met Asn Ile Leu Ala Thr Val Pro Phe Asp Ile
 5 1 5 10
 <210> 1017
 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 10 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1017
 15 Asp Met Asn Ile Leu Ala Thr Val Pro Phe Asp Ile
 1 5 10
 <210> 1018
 <211> 11
 <212> ПРТ
 20 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 25 <400> 1018
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
 1 5 10
 <210> 1019
 <211> 11
 30 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 35 <400> 1019
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn
 1 5 10
 <210> 1020
 40 <211> 11
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 45 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1020
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10
 <210> 1021
 <211> 11
 <212> ПРТ
 5 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 10 <400> 1021
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
 1 5 10
 <210> 1022
 <211> 7
 15 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 20 <400> 1022
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5
 <210> 1023
 25 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 30 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1023
 Ala Ala Phe Ser Leu Gln Ser
 1 5
 35 <210> 1024
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 40 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1024
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 45 1 5
 <210> 1025
 <211> 7
 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 5 пептид"
 <400> 1025
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5
 <210> 1026
 <211> 9
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 15 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1026
 Gln Gln Gly Asp Ser Val Pro Leu Thr
 1 5
 20 <210> 1027
 <211> 9
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 25 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1027
 Gln Gln Gly Asp Ser Val Pro Leu Thr
 30 1 5
 <210> 1028
 <211> 9
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 35 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1028
 40 Gln Gln Gly Asp Ser Val Pro Leu Thr
 1 5
 <210> 1029
 <211> 9
 <212> ПРТ
 45 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический

пептид"

<400> 1029
Gln Gln Gly Asp Ser Val Pro Leu Thr
1 5

5 <210> 1030
<211> 10
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>

10 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 1030
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His
1 5 10

15 <210> 1031
<211> 10
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>

20 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 1031
Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His
1 5 10

25 <210> 1032
<211> 10
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>

30 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

35 <400> 1032
Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr Tyr Ile His
1 5 10

<210> 1033
<211> 10
<212> ПРТ

40 <213> Искусственная последовательность
<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

45 <400> 1033
Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His
1 5 10

<210> 1034
 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 5 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1034
 10 Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 1035
 <211> 17
 15 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 20 пептид"
 <400> 1035
 Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly
 25 <210> 1036
 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 30 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1036
 Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 35 1 5 10 15
 Gly
 <210> 1037
 <211> 17
 <212> ПРТ
 40 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 45 <400> 1037
 Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly

<210> 1038
 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 5 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1038
 10 Asp Met Asn Ile Leu Ala Thr Val Pro Phe Asp Ile
 1 5 10
 <210> 1039
 <211> 12
 <212> ПРТ
 15 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 20 <400> 1039
 Asp Met Asn Ile Leu Ala Thr Val Pro Phe Asp Ile
 1 5 10
 <210> 1040
 <211> 12
 25 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 30 пептид"
 <400> 1040
 Asp Met Asn Ile Leu Ala Thr Val Pro Phe Asp Ile
 1 5 10
 <210> 1041
 35 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 40 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1041
 Asp Met Asn Ile Leu Ala Thr Val Pro Phe Asp Ile
 1 5 10
 45 <210> 1042
 <211> 11
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 5 <400> 1042
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn
 1 5 10
 <210> 1043
 <211> 11
 10 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 15 <400> 1043
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
 1 5 10
 <210> 1044
 20 <211> 11
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1044
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
 1 5 10
 30 <210> 1045
 <211> 11
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 35 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1045
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
 40 1 5 10
 <210> 1046
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 45 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 1046
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5
 <210> 1047
 5 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 10 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1047
 Ala Ala Phe Ser Leu Gln Ser
 1 5
 15 <210> 1048
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 20 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1048
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 25 1 5
 <210> 1049
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 30 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1049
 35 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5
 <210> 1050
 <211> 9
 <212> ПРТ
 40 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 45 <400> 1050
 Gln Gln Gly Asp Ser Val Pro Leu Thr
 1 5
 <210> 1051

<211> 9
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1051
 Gln Gln Gly Asp Ser Val Pro Leu Thr
 10 1 5
 <210> 1052
 <211> 9
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 15 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1052
 20 Gln Gln Gly Asp Ser Val Pro Leu Thr
 1 5
 <210> 1053
 <211> 9
 <212> ПРТ
 25 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 30 <400> 1053
 Gln Gln Gly Asp Ser Val Pro Leu Thr
 1 5
 <210> 1054
 <211> 5
 35 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 40 пептид"
 <400> 1054
 Gly Tyr Tyr Met His
 1 5
 <210> 1055
 45 <211> 5
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1055
 5 Gly Tyr Tyr Met His
 1 5
 <210> 1056
 <211> 5
 <212> ПРТ
 10 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 15 <400> 1056
 Gly Tyr Tyr Ile His
 1 5
 <210> 1057
 <211> 5
 20 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 25 <400> 1057
 Asp Tyr Tyr Met His
 1 5
 <210> 1058
 30 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 35 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1058
 Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 40 Gly
 <210> 1059
 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 45 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 1059
 Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly
 5 <210> 1060
 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 10 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1060
 Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 15 1 5 10 15
 Gly
 <210> 1061
 <211> 17
 <212> ПРТ
 20 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 25 <400> 1061
 Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 1062
 30 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 35 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1062
 Asp Met Asn Ile Leu Ala Thr Val Pro Phe Asp Ile
 1 5 10
 40 <210> 1063
 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 45 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1063

Asp Met Asn Ile Leu Ala Thr Val Pro Phe Asp Ile
1 5 10
<210> 1064
<211> 12
5 <212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
10 пептид"
<400> 1064
Asp Met Asn Ile Leu Ala Thr Val Pro Phe Asp Ile
1 5 10
<210> 1065
15 <211> 12
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
20 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид"
<400> 1065
Asp Met Asn Ile Leu Ala Thr Val Pro Phe Asp Ile
1 5 10
25 <210> 1066
<211> 11
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
30 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид"
<400> 1066
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn
35 1 5 10
<210> 1067
<211> 11
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
40 <220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид"
<400> 1067
45 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10
<210> 1068
<211> 11

<212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 5 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1068
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
 1 5 10
 10 <210> 1069
 <211> 11
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 15 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1069
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
 20 1 5 10
 <210> 1070
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 25 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1070
 30 Ala Ala Phe Ser Leu Gln Ser
 1 5
 <210> 1071
 <211> 7
 <212> ПРТ
 35 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 40 <400> 1071
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5
 <210> 1072
 <211> 7
 45 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1072
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 5 1 5
 <210> 1073
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 10 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1073
 15 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5
 <210> 1074
 <211> 9
 <212> ПРТ
 20 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 25 <400> 1074
 Gln Gln Gly Asp Ser Val Pro Leu Thr
 1 5
 <210> 1075
 <211> 9
 30 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 35 <400> 1075
 Gln Gln Gly Asp Ser Val Pro Leu Thr
 1 5
 <210> 1076
 40 <211> 9
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 45 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1076
 Gln Gln Gly Asp Ser Val Pro Leu Thr

1 5
 <210> 1077
 <211> 9
 <212> ПРТ
 5 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 10 <400> 1077
 Gln Gln Gly Asp Ser Val Pro Leu Thr
 1 5
 <210> 1078
 <211> 7
 15 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 20 пептид"
 <400> 1078
 Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
 1 5
 <210> 1079
 25 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 30 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1079
 Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
 1 5
 35 <210> 1080
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 40 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1080
 Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
 45 1 5
 <210> 1081
 <211> 7
 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 5 пептид"
 <400> 1081
 Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 1 5
 <210> 1082
 <211> 6
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 15 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1082
 Asn Pro Asn Ser Gly Gly
 1 5
 20 <210> 1083
 <211> 6
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1083
 Asn Pro Asn Ser Gly Gly
 30 1 5
 <210> 1084
 <211> 6
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 35 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1084
 40 Asn Pro Asn Ser Gly Gly
 1 5
 <210> 1085
 <211> 6
 <212> ПРТ
 45 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический

пептид"
 <400> 1085
 Asn Pro Asn Ser Gly Asp
 1 5
 5 <210> 1086
 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 10 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1086
 Asp Met Asn Ile Leu Ala Thr Val Pro Phe Asp Ile
 15 1 5 10
 <210> 1087
 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 20 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1087
 25 Asp Met Asn Ile Leu Ala Thr Val Pro Phe Asp Ile
 1 5 10
 <210> 1088
 <211> 12
 <212> ПРТ
 30 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 35 <400> 1088
 Asp Met Asn Ile Leu Ala Thr Val Pro Phe Asp Ile
 1 5 10
 <210> 1089
 <211> 12
 40 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 45 пептид"
 <400> 1089
 Asp Met Asn Ile Leu Ala Thr Val Pro Phe Asp Ile
 1 5 10

<210> 1090
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 5 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1090
 10 Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr
 1 5
 <210> 1091
 <211> 7
 <212> ПРТ
 15 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 20 <400> 1091
 Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 1 5
 <210> 1092
 <211> 7
 25 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 30 пептид"
 <400> 1092
 Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 1 5
 <210> 1093
 35 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 40 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1093
 Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 1 5
 45 <210> 1094
 <211> 3
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 5 <400> 1094
 Ala Ala Phe
 1
 <210> 1095
 <211> 3
 10 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 15 пептид"
 <400> 1095
 Ala Ala Ser
 1
 <210> 1096
 20 <211> 3
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1096
 Ala Ala Ser
 1
 30 <210> 1097
 <211> 3
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 35 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1097
 Ala Ala Ser
 40 1
 <210> 1098
 <211> 6
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 45 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"

<400> 1098
 Gly Asp Ser Val Pro Leu
 1 5
 <210> 1099
 5 <211> 6
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 10 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1099
 Gly Asp Ser Val Pro Leu
 1 5
 15 <210> 1100
 <211> 6
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 20 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1100
 Gly Asp Ser Val Pro Leu
 25 1 5
 <210> 1101
 <211> 6
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 30 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1101
 35 Gly Asp Ser Val Pro Leu
 1 5
 <210> 1102
 <211> 10
 <212> ПРТ
 40 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 45 <400> 1102
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn
 1 5 10
 <210> 1103

<211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1103
 Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 10 1 5 10 15
 Asp
 <210> 1104
 <211> 6
 <212> ПРТ
 15 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 20 <400> 1104
 Gly Asn Trp Asp Asp Tyr
 1 5
 <210> 1105
 <211> 11
 25 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 30 <400> 1105
 Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala
 1 5 10
 <210> 1106
 35 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 40 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1106
 Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser
 1 5
 45 <210> 1107
 <211> 9
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

5 <400> 1107

Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 1108

<211> 762

10 <212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 1108

gaggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcacac cctctcactc 60

acctgtgccca tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttgga ctggatcagg 120

15 cagtcccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggat 180

agtgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240

cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca 300

agagatcctt acgatttttg gagtgggttat cctgatgctt ttgatatctg gggccaagg 360

acaatgggtca cgtctcttc aggtgggtggg ggcagcggcg gcggcggctc tgggtgggt 420

20 ggatcccagt ctgccctgac tcagcctgcc tccgtgtctg ggtctcctgg acagtcgatc 480

accatctcct gcaactggaac cagcagtgac gttgggtggt acaactatgt ctctggtac 540

caacagcacc caggcaaagc cccaagggtc ataatttctg aggtcaataa tcggccctca 600

ggggtttctc atcgcttctc tgggtccaag tctggcaaca cggcctccct gaccatctct 660

gggctccagg ctgaggacga ggctgattat ttctgcagct catatacaag tggcaggact 720

25 ctttatgtct tcggaactgg gagcaagggtc accgtcctag gt 762

<210> 1109

<211> 498

<212> ППТ

<213> Homo sapiens

30 <400> 1109

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu

20 25 30

35 Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp

35 40 45

Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro

50 55 60

Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp

40 65 70 75 80

Tyr Ser Asp Tyr Ala Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro

85 90 95

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

100 105 110

45 Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Pro Tyr Asp Phe Trp

115 120 125

Ser Gly Tyr Pro Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val

130 135 140

RU 2752918 C2

	Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly	
	145	150 155 160
	Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser	
		165 170 175
5	Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val	
		180 185 190
	Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala	
		195 200 205
	Pro Lys Val Ile Ile Ser Glu Val Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser	
10		210 215 220
	His Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile	
	225	230 235 240
	Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Ser Ser Tyr	
		245 250 255
15	Thr Ser Gly Arg Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Ser Lys Val Thr	
		260 265 270
	Val Leu Gly Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro	
		275 280 285
	Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro	
20		290 295 300
	Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp	
	305	310 315 320
	Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu	
		325 330 335
25	Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu	
		340 345 350
	Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu	
		355 360 365
	Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys	
30		370 375 380
	Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys	
	385	390 395 400
	Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu	
		405 410 415
35	Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly	
		420 425 430
	Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu	
		435 440 445
	Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly	
40		450 455 460
	Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser	
	465	470 475 480
	Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro	
		485 490 495
45	Pro Arg	
	<210> 1110	
	<211> 1494	
	<212> ДНК	

<213> Homo sapiens

<400> 1110

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
 cccgaggtag agctgcagca gtcagggtcca ggactgggtga agccctcgca gaccctctca 120
 5 ctcacctgtg ccactctccg ggacagtgtc tctagcaaca gtgctgcttg gaactggatc 180
 aggcagtcct catcgagagg ccttgagtgg ctgggaagga catactacag gtccaagtgg 240
 tatagtgatt atgcagtatc tgtgaaaagt cgaataacca tcaaccaga cacatccaag 300
 aaccagttct ccctgcagct gaactctgtg actcccgagg acacggctgt gtattactgt 360
 gcaagagatc cttacgattt ttggagtggg tctcctgatg cttttgatat ctggggccaa 420
 10 gggacaatgg tcaccgtctc ttcagggtgg ggtggcagcg gcggcgggcg ctctgggtgg 480
 ggtggatccc agtctgccct gactcagcct gcctccgtgt ctgggtctcc tggacagtgc 540
 atcaccatct cctgcactgg aaccagcagt gacgttggtg gttacaacta tgtctcctgg 600
 taccaacagc acccaggcaa agcccccag gtcataattt ctgagggtcaa taatcgggcc 660
 tcaggggttt ctcatcgctt ctctgggtcc aagtctggca acacggcctc cctgaccatc 720
 15 tctgggctcc aggtgagga cgaggctgat ttttctgca gctcatatac aagtggcagg 780
 actctttatg tcttcggaac tgggagcaag gtcaccgtcc taggtaccac taccagca 840
 ccgaggccac ccaccccggc tcctaccatc gcctcccagc ctctgtccct gcgtccggag 900
 gcatgtagac ccgcagctgg tggggccgtg cataccggg gtcttgactt cgctgcgat 960
 atctacattt gggcccctct ggctgggtact tgccgggtcc tgctgcttc actcgtgatc 1020
 20 actctttact gtaagcgcgg tcggaagaag ctgctgtaca tctttaagca acccttcatg 1080
 aggctgtgc agactactca agaggaggac ggctgttcat gccggttccc agaggaggag 1140
 gaaggcggct gcgaactgcg cgtgaaattc agccgcagcg cagatgctcc agcctacaag 1200
 caggggcaga accagctcta caacgaactc aatcttggtc ggagagagga gtacgacgtg 1260
 ctggacaagc ggagaggacg ggaaccagaa atgggcggga agccgcgag aaagaatccc 1320
 25 caagagggcc tgtacaacga gtcacaaaag gataagatgg cagaagccta tagcgagatt 1380
 ggtatgaaag gggaacgcag aagaggcaaa ggccacgacg gactgtacca gggactcagc 1440
 accgccacca aggacaccta tgacgctctt cacatgcagg ccctgccgcc tcgg 1494

<210> 1111

<211> 12

30 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

35 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"

<400> 1111

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn

1

5

10

<210> 1112

40 <211> 10

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

45 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"

<400> 1112

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala

1 5 10
 <210> 1113
 <211> 18
 <212> ПРТ
 5 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 10 <400> 1113
 Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Ser Asp Tyr Ala Val Ser Val
 1 5 10 15
 Lys Ser
 <210> 1114
 15 <211> 9
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 20 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1114
 Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Ser
 1 5
 25 <210> 1115
 <211> 15
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 30 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1115
 Asp Pro Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Pro Asp Ala Phe Asp Ile
 35 1 5 10 15
 <210> 1116
 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 40 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1116
 45 Ala Arg Asp Pro Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Pro Asp Ala Phe Asp
 1 5 10 15
 Ile
 <210> 1117

<211> 14
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1117
 Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
 10 1 5 10
 <210> 1118
 <211> 9
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 15 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1118
 20 Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr
 1 5
 <210> 1119
 <211> 7
 <212> ПРТ
 25 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 30 <400> 1119
 Glu Val Asn Asn Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 1120
 <211> 3
 35 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 40 пептид"
 <400> 1120
 Glu Val Asn
 1
 <210> 1121
 45 <211> 11
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1121
 5 Ser Ser Tyr Thr Ser Gly Arg Thr Leu Tyr Val
 1 5 10
 <210> 1122
 <211> 11
 <212> ПРТ
 10 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 15 <400> 1122
 Ser Ser Tyr Thr Ser Gly Arg Thr Leu Tyr Val
 1 5 10
 <210> 1123
 <211> 1461
 20 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"
 25 <400> 1123
 atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
 cccaagtcc aactcgcca gtcaggagcg gaagtcaaga agcccggagc gtcagtcaaa 120
 gtgtcatgca aagcctcggg ctacactttc actgggtact acatgcactg ggtgcccag 180
 30 gctccaggac agggactgga atggatggga tggatcaacc cgaactccgg tggcaccaat 240
 tacgcccaga agttccaggg gagggtgacc atgactcgcg acacgtcgat cagcaccgca 300
 tacatggagc tgtcaagact ccggtccgac gatactgccg tgtactactg cgcacgggac 360
 atgaacattc tggccaccgt gccttttgac atctggggtc agggaactat ggttaccgtg 420
 tcctctggtg gaggcggctc cggcgggggg ggaagcggag gcggtggaag cgacattcag 480
 35 atgaccagc cgccttcac cctttcggcg agcgtgggag atcgcgtcac tatcacttgt 540
 cgggcctcgc agtccatctc cacctacctc aattggtacc agcagaagcc aggaaaagca 600
 ccgaatctgc tgatctacgc cgcgttttcc ttgcaatcgg gagtccaag cagattcagc 660
 ggatcgggat caggcactga tttcacctc accatcaact cgctgcaacc ggaggatttc 720
 gctacgtact attgccaaca aggagacagc gtgccgctca cttcggcgg agggactaag 780
 40 ctggaaatca agaccactac ccagcaccg aggccacca ccccggtcc taccatcgcc 840
 tcccagcctc tgtccctgcg tccggaggca tgtagaccg cagctggtgg ggccgtgcat 900
 acccggggtc ttgacttcgc ctgcgatatc tacatttggg cccctctggc tggacttgc 960
 ggggtcctgc tgctttcact cgtgatcact ctttactgta agcgcggtcg gaagaagctg 1020
 ctgtacatct ttaagcaacc cttcatgagg cctgtgcaga ctactcaaga ggaggacggc 1080
 45 tgttcatgcc ggttcccaga ggaggaggaa ggcggctgcg aactgcgcgt gaaattcagc 1140
 cgcagcgcag atgctccagc ctacaagcag ggcagaacc agctctacaa cgaactcaat 1200
 cttggtcggg gagaggagta cgacgtgctg gacaagcgga gaggacggga cccagaaatg 1260
 ggcgggaagc cgcgcagaaa gaatcccaa gagggcctgt acaacgagct ccaaaaggat 1320

aagatggcag aagcctatag cgagattggt atgaaagggg aacgcagaag aggcaaaggc 1380
 caccacggac tgtaccaggg actcagcacc gccaccaagg acacctatga cgctcttcac 1440
 atgcaggccc tgccgcctcg g 1461

<210> 1124

5 <211> 487

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

10 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 1124

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

15 His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val

20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

35 40 45

Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln

20 50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn

65 70 75 80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser

85 90 95

25 Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Met Asn Ile Leu Ala Thr Val Pro

115 120 125

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

30 130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln

145 150 155 160

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val

165 170 175

35 Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn Trp

180 185 190

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

195 200 205

Phe Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

40 210 215 220

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

225 230 235 240

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Ser Val Pro Leu Thr Phe Gly

245 250 255

45 Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro

260 265 270

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro

275 280 285

RU 2752918 C2

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
 290 295 300
 Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
 305 310 315 320
 5 Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
 325 330 335
 Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
 340 345 350
 Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
 10 355 360 365
 Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
 370 375 380
 Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
 385 390 395 400
 15 Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
 405 410 415
 Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
 420 425 430
 Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
 20 435 440 445
 Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
 450 455 460
 Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
 465 470 475 480
 25 Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 485
 <210> 1125
 <211> 264
 <212> ПРТ
 30 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 35 <400> 1125
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
 20 25 30
 40 Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
 35 40 45
 Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
 50 55 60
 Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn
 45 65 70 75 80
 Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser
 85 90 95
 Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr

RU 2752918 C2

		100		105		110											
	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Asp	Met	Asn	Ile	Leu	Ala	Thr	Val	Pro	
			115					120					125				
	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	
5			130				135					140					
	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	
	145					150					155				160		
	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	
					165					170					175		
10	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Thr	Tyr	Leu	Asn	Trp	
				180					185					190			
	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Asn	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala	
			195					200					205				
	Phe	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	
15			210				215					220					
	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asn	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	
	225					230					235				240		
	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Gly	Asp	Ser	Val	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	
					245				250						255		
20	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys									
				260													
	<210>	1126															
	<211>	121															
	<212>	ПРТ															
25	<213>	Искусственная последовательность															
	<220>																
	<221>	источник															
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"															
30	<400>	1126															
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	
	1			5					10					15			
	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Gly	Tyr	
			20					25					30				
35	Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	
			35				40						45				
	Gly	Trp	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	
	50					55					60						
	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	
40	65				70				75						80		
	Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
					85				90					95			
	Ala	Arg	Asp	Met	Asn	Ile	Leu	Ala	Thr	Val	Pro	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	
			100					105					110				
45	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
			115					120									
	<210>	1127															
	<211>	107															

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

5 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 1127

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

10 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr
20 25 30

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

15 Tyr Ala Ala Phe Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

20 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 1128

<211> 1461

<212> ДНК

25 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 1128

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aactcgtcca aagcggagcg gaagtcaaga aacccggagc gagcgtgaaa 120

gtgtcctgca aagcctccgg ctacaccttt acgggctact acatgactg ggtgcccag 180

gcaccaggac agggctctga atggatggga tggatcaacc ctaattcggg cggaactaac 240

35 tacgcacaga agttccaggg gagagtgact ctgactcggg atacctccat ctcaactgtc 300

tacatggaac tctcccgtt gcggtcagat gatacggcag tgtactactg cgcccgcgac 360

atgaatatcc tggctaccgt gccgttcgac atctggggac aggggactat ggttactgtc 420

tcacgcggcg gtggagggtc aggaggaggc ggctcgggag gcggagggtc ggacattcag 480

atgaccacgt ccccatcctc tctgtcggcc agcgtcggag atagggtgac cattacctgt 540

40 cgggcctcgc aaagcatctc ctcgctacctc aactggtatc agcaaaagcc gggaaaggcg 600

cctaagctgc tgatctacgc cgcttcgagc ttgcaaagcg gggtgccatc cagattctcg 660

ggatcagggt caggaaccga cttcaccctg accgtgaaca gcctccagcc ggaggacttt 720

gccacttact actgccagca gggagactcc gtgccgctta ctttcggggg gggtagccgc 780

ctggagatca agaccactac cccagcaccg aggccaccca ccccggtcc taccatcgcc 840

45 tcccagcctc tgtccctgcg tccggaggca tgtagacccg cagctggtgg ggccgtgcat 900

accgggggtc ttgacttcgc ctgcgatatc tacatttggg cccctctggc tggtagctgc 960

ggggctcctg tgcttttact cgtgatcact ctttactgta agcgcggtcg gaagaagctg 1020

ctgtacatct ttaagcaacc cttcatgagg cctgtgcaga ctactcaaga ggaggacggc 1080

tgttcatgcc ggttcccaga ggaggaggaa ggcggctgcg aactgcgcgt gaaattcagc 1140
 cgcagcgcag atgctccagc ctacaagcag gggcagaacc agctctacaa cgaactcaat 1200
 cttggtcggg gagaggagta cgacgtgctg gacaagcgga gaggacggga cccagaaatg 1260
 ggcgggaagc cgcgcagaaa gaatccccaag gagggcctgt acaacgagct ccaaaaggat 1320
 5 aagatggcag aagcctatag cgagattggt atgaaagggg aacgcagaag aggcaaaggc 1380
 cagcagcgac tgtaccaggg actcagcacc gccaccaagg acacctatga cgctcttcac 1440
 atgcaggccc tgccgcctcg g 1461
 <210> 1129
 <211> 487
 10 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 15 полипептид"
 <400> 1129
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
 20 20 25 30
 Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
 35 40 45
 Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
 50 55 60
 25 Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn
 65 70 75 80
 Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser
 85 90 95
 Ile Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr
 30 100 105 110
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Met Asn Ile Leu Ala Thr Val Pro
 115 120 125
 Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
 130 135 140
 35 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
 145 150 155 160
 Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
 165 170 175
 Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp
 40 180 185 190
 Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
 195 200 205
 Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 210 215 220
 45 Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Val Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
 225 230 235 240
 Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Ser Val Pro Leu Thr Phe Gly
 245 250 255

RU 2752918 C2

Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro
260 265 270
Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
275 280 285
5 Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
290 295 300
Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
305 310 315 320
Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
10 325 330 335
Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
340 345 350
Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
355 360 365
15 Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
370 375 380
Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
385 390 395 400
Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
20 405 410 415
Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
420 425 430
Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
435 440 445
25 Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
450 455 460
Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
465 470 475 480
Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
30 485
<210> 1130
<211> 264
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
35 <220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 1130
40 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30
Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
45 35 40 45
Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn

RU 2752918 C2

	65		70		75		80									
	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser
				85				90						95		
	Ile	Ser	Thr	Val	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr
5				100				105						110		
	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Asp	Met	Asn	Ile	Leu	Ala	Thr	Val	Pro
				115				120						125		
	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly
				130				135						140		
10	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln
				145				150						155		160
	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val
				165				170						175		
	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Ser	Tyr	Leu	Asn	Trp
15				180				185						190		
	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala
				195				200						205		
	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser
				210				215						220		
20	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Val	Asn	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe
				225				230						235		240
	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Gly	Asp	Ser	Val	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly
				245				250						255		
	Gly	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys								
25				260												
	<210> 1131															
	<211> 121															
	<212> ПРТ															
	<213> Искусственная последовательность															
30	<220>															
	<221> источник															
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"															
	<400> 1131															
35	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
	1			5				10						15		
	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Gly	Tyr
				20				25						30		
	Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
40				35				40						45		
	Gly	Trp	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
				50				55						60		
	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Val	Tyr
				65				70						75		80
45	Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85				90						95		
	Ala	Arg	Asp	Met	Asn	Ile	Leu	Ala	Thr	Val	Pro	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly
				100				105						110		

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 1132

<211> 107

5 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

10 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 1132

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

15 20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

20 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Val Asn Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Ser Val Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

25 100 105

<210> 1133

<211> 1461

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

30 <220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 1133

35 atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaaagtcc aactcgttca atccggcgca gaagtcaaga agccaggagc atcagtgaag 120

gtgtcctgca aagcctcagg ctacatcttc acgggataact acatccactg ggtgcgccag 180

gctccggggc agggccttga gtggatgggc tggatcaacc ctaactctgg gggaaccaac 240

tacgctcaga agttccaggg gagggtcact atgactcgcg atacctccat ctccactgcg 300

40 tacatggaac tctcgggact gagatccgac gatcctgccg tgtactactg cgcccgggac 360

atgaacatct tggcgaccgt gccgtttgac atttggggac agggcaccct cgtcactgtg 420

tcgagcgggtg gaggaggctc ggggggtggc ggatcaggag ggggaggaag cgacatccag 480

ctgactcaga gcccatcgtc gttgtccgcg tcggtggggg atagagtgac cattacttgc 540

cgcgccagcc agagcatctc atcatatctg aattgggtacc agcagaagcc cggaagggcc 600

45 ccaaaactgc tgatctacgc tgcaagcagc ctccaatcgg gagtgccgtc acggttctcc 660

gggtccgggtt cggaactga ctttaccctg accgtgaatt cgctgcaacc ggaggatttc 720

gccacgtact actgtcagca aggagactcc gtgccgctga ccttcggtgg aggcaccaag 780

gtcgaaatca agaccactac cccagcaccg aggccaccca ccccggtcc taccatcgcc 840

tcccagcctc tgtccctgcg tccggaggca tgtagacccg cagctggtgg ggccgtgcat 900
 acccggggtc ttgacttcgc ctgcgatatc tacatttggg cccctctggc tggacttgc 960
 ggggtcctgc tgctttcact cgtgatcact ctttactgta agcgcggtcg gaagaagctg 1020
 ctgtacatct ttaagcaacc cttcatgagg cctgtgcaga ctactcaaga ggaggacggc 1080
 5 tgttcatgcc ggttcccaga ggaggaggaa ggcggctgcg aactgcgctg gaaattcagc 1140
 cgcagcgcag atgctccagc ctacaagcag gggcagaacc agctctacaa cgaactcaat 1200
 cttggtcggg gagaggagta cgacgtgctg gacaagcgga gaggacggga cccagaaatg 1260
 ggcgggaagc cgcgcagaaa gaatcccca gagggcctgt acaacgagct ccaaaaggat 1320
 aagatggcag aagcctatag cgagattggt atgaaagggg aacgcagaag aggcaaaggc 1380
 10 cagcagcgac tgtaccaggg actcagcacc gccaccaagg acacctatga cgctcttcac 1440
 atgcaggccc tgccgcctcg g 1461
 <210> 1134
 <211> 487
 <212> ПРТ
 15 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 20 <400> 1134
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
 20 25 30
 25 Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
 35 40 45
 Ile Phe Thr Gly Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
 50 55 60
 Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn
 30 65 70 75 80
 Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser
 85 90 95
 Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Arg Ser Asp Asp Pro
 100 105 110
 35 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Met Asn Ile Leu Ala Thr Val Pro
 115 120 125
 Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
 130 135 140
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
 40 145 150 155 160
 Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
 165 170 175
 Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp
 180 185 190
 45 Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
 195 200 205
 Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 210 215 220

RU 2752918 C2

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Val Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
225 230 235 240
Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Ser Val Pro Leu Thr Phe Gly
245 250 255
5 Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro
260 265 270
Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
275 280 285
10 Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
290 295 300
Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
305 310 315 320
Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
325 330 335
15 Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
340 345 350
Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
355 360 365
20 Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
370 375 380
Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
385 390 395 400
Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
405 410 415
25 Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
420 425 430
Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
435 440 445
30 Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
450 455 460
Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
465 470 475 480
Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485
35 <210> 1135
<211> 264
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
40 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 1135
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
45 1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30
Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

RU 2752918 C2

	35		40		45														
	Ile	Phe	Thr	Gly	Tyr	Tyr	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln			
	50						55					60							
	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Trp	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Thr	Asn			
5	65					70					75				80				
	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser			
				85					90					95					
	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Gly	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Pro			
				100					105					110					
10	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Asp	Met	Asn	Ile	Leu	Ala	Thr	Val	Pro			
				115				120					125						
	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly			
		130					135					140							
	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln			
15	145					150					155				160				
	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val			
				165					170					175					
	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Ser	Tyr	Leu	Asn	Trp			
				180					185					190					
20	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala			
				195				200					205						
	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser			
		210					215					220							
	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Val	Asn	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe			
25	225					230					235				240				
	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Gly	Asp	Ser	Val	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly			
				245					250					255					
	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys											
				260															
30	<210>	1136																	
	<211>	121																	
	<212>	ПРТ																	
	<213>	Искусственная последовательность																	
	<220>																		
35	<221>	источник																	
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"																	
	<400>	1136																	
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala			
40	1				5				10					15					
	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ile	Phe	Thr	Gly	Tyr			
				20					25					30					
	Tyr	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met			
			35					40					45						
45	Gly	Trp	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe			
		50					55					60							
	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr			
	65					70					75				80				

Met Glu Leu Ser Gly Leu Arg Ser Asp Asp Pro Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Met Asn Ile Leu Ala Thr Val Pro Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110
5 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 1137
<211> 107
<212> ПРТ
10 <213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
15 <400> 1137
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Val Asn Ser Leu Gln Pro
25 65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Ser Val Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
30 <210> 1138
<211> 1467
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
35 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полинуклеотид"
<400> 1138
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
40 ccccaagtcc aactccaaca gtcaggcgca gaagtga aaa agagcgggtgc atcggtgaaa 120
gtgtcatgca aagcctcggg ctacaccttc actgactact atatgcactg gctgcggcag 180
gcaccgggac agggacttga gtggatggga tggatcaacc cgaattcagg ggacactaac 240
tacgcgcaga agttccaggg gagagtgacc ctgacgaggg acacctcaat ttcgaccgtc 300
tacatggaat tgtcgcgcct gagatcggac gatactgctg tgtactactg tgcccgcgac 360
45 atgaacatcc tcgcgactgt gccttttgat atctggggac aggggactat ggtcaccggt 420
tcctccgctt ccggtggcgg aggctcggga ggccgggcct ccggtggagg aggcagcgac 480
atccagatga ctcaagagccc ttcctcgctg agcgccctcag tgggagatcg cgtgaccatc 540
acttgccggg ccagccagtc catttcgtcc tacctcaatt ggtaccagca gaagccggga 600

aaggcgccca agctcttgat ctacgctgcg agctccctgc aaagcgggggt gccgagccga 660
ttctcggggt cgggctcggg aaccgacttc actctgacca tctcatccct gcaaccagag 720
gactttgcca cctactactg ccaacaagga gattctgtcc cactgacgtt cggcggagga 780
accaaggtcg aaatcaagac cactacccca gcaccgaggc caccaccccc ggctcctacc 840
5 atcgctcccc agcctctgtc cctgctgccc gaggcattga gacccgcagc tgggtggggcc 900
gtgcataccc ggggtcttga ctctgcctgc gatattctaca ttggggcccc tctggctggt 960
acttgccggg tcttgcctgt ttactctgtg atcactcttt actgtaagcg cggtcggaag 1020
aagctgctgt acatctttaa gcaacccttc atgaggcctg tgcagactac tcaagaggag 1080
gacggctggt catgccggtt cccagaggag gaggaaggcg gctgcgaact gcgcgtgaaa 1140
10 ttccagccgc ggcagatgc tccagcctac aagcaggggc agaaccagct ctacaacgaa 1200
ctcaatcttg gtcggagaga ggagtacgac gtgctggaca agcggagagg acgggaccca 1260
gaaatgggcg ggaagccgcg cagaaagaat cccaagagg gcctgtacaa cgagctccaa 1320
aaggataaga tggcagaagc ctatagcgag attggtatga aaggggaacg cagaagaggc 1380
aaaggccacg acggactgta ccagggactc agcaccgcca ccaaggacac ctatgacgct 1440
15 cttcacatgc aggccctgcc gcctcgg 1467
<210> 1139
<211> 336
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
20 <220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"
<400> 1139
25 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30
Lys Lys Ser Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
30 35 40 45
Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Asp Thr Asn
65 70 75 80
35 Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser
85 90 95
Ile Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr
100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Met Asn Ile Leu Ala Thr Val Pro
40 115 120 125
Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
130 135 140
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
145 150 155 160
45 Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
165 170 175
Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu
180 185 190

RU 2752918 C2

	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	
	195					200					205						
	Ala	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	
	210					215					220						
5	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	
	225					230					235					240	
	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Gly	Asp	Ser	Val	Pro	Leu	Thr	
	245					250					255						
	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	
10	260					265					270						
	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	
	275					280					285						
	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	
	290					295					300						
15	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	
	305					310					315					320	
	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	
	325					330					335						
	<210> 1140																
20	<211> 266																
	<212> ПРТ																
	<213> Искусственная последовательность																
	<220>																
	<221> источник																
25	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"																
	<400> 1140																
	Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu	
	1	5					10					15					
30	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	
	20					25					30						
	Lys	Lys	Ser	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	
	35					40					45						
	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr	Tyr	Met	His	Trp	Leu	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	
35	50					55					60						
	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Trp	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Asp	Thr	Asn	
	65					70					75					80	
	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	
	85					90					95						
40	Ile	Ser	Thr	Val	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	
	100					105					110						
	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Asp	Met	Asn	Ile	Leu	Ala	Thr	Val	Pro	
	115					120					125						
	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	
45	130					135					140						
	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Arg	Ala	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	
	145					150					155					160	
	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	

165 170 175
 Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu
 180 185 190
 Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 5 195 200 205
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
 210 215 220
 Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
 225 230 235 240
 10 Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Ser Val Pro Leu Thr
 245 250 255
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 260 265
 <210> 1141
 15 <211> 121
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 20 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 1141
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Ser Gly Ala
 1 5 10 15
 25 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 30 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 35 Ala Arg Asp Met Asn Ile Leu Ala Thr Val Pro Phe Asp Ile Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 1142
 40 <211> 107
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 45 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 1142
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

RU 2 752 918 C2

[illegible]

<211> 486

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

5 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 1144

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

RU 2752918 C2

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335
Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350
5 Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365
Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380
Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
10 385 390 395 400
Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415
Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430
15 Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445
Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460
Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
20 465 470 475 480
Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485
<210> 1145
<211> 263
25 <212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
30 полипептид"
<400> 1145
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
35 20 25 30
Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45
Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60
40 Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
65 70 75 80
Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser
85 90 95
Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
45 100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

RU 2752918 C2

130 135 140
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Gln Leu
 145 150 155 160
 Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
 5 165 170 175
 Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
 180 185 190
 Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
 195 200 205
 10 Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 210 215 220
 Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
 225 230 235 240
 Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
 15 245 250 255
 Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 260
 <210> 1146
 <211> 115
 20 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 25 полипептид"
 <400> 1146
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 30 20 25 30
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 35 Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
 40 100 105 110
 Val Ser Ser
 115
 <210> 1147
 <211> 107
 45 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 1147

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

<210> 1148

<211> 1458

20 <212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

25

<400> 1148

atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg	60
ccccaagtgc	agctggtcca	gtcgggagcc	gaagtcaaga	agcccggcgc	tagcgtgaaa	120
gtgtcctgca	aagcctccgg	gtacacattc	acctcctact	ggatgaattg	ggtcagacag	180
30	gcgcccggcc	agggactcga	gtggatggga	aggattgac	cttacgactc	240
tacaaccaga	agttcaagga	ccgcgtgacc	atgactgtgg	ataagtccac	ttccaccgct	300
tacatggagc	tgtccagcct	gcgctccgag	gataccgcag	tgtactactg	cgcccgggga	360
aactgggacg	actattgggg	acagggaaact	accgtgaccg	tgtcaagcgg	gggtggcggt	420
agcggaggag	ggggctccgg	cggcggcggc	tcagggggcg	gaggaagcga	agtggtgctg	480
35	accagtcgc	ccgcaaccct	ctctctgtcg	ccgggagaac	gcgccactct	540
gcgtccaaga	gcactctcaa	ggacctcgcc	tggtaccagc	agaagcctgg	tcaagccccg	600
cggtctgtga	tctactccgg	ctccacgctg	caatcaggaa	tcccagccag	attttccggt	660
tcggggctcg	ggactgactt	caccttgacc	attagctcgc	tggaacctga	ggacttcgcc	720
gtgtattact	gccagcagca	caacaagtac	ccgtacacct	tcggaggcgg	tactaaggctc	780
40	gagatcaaga	ccactacccc	agcaccgagg	ccaccacccc	cggctcctac	840
cagcctctgt	ccctgcgtcc	ggaggcatgt	agaccgcgag	ctggtggggc	cgtgcatacc	900
cggggtcttg	acttcgcctg	cgatatctac	atttggggcc	ctctggctgg	tacttgcggg	960
gtcctgctgc	tttctactcg	gatcactctt	tactgtaagc	gcggtcggaa	gaagctgctg	1020
tacatcttta	agcaaccctt	catgaggcct	gtgcagacta	ctcaagagga	ggacggctgt	1080
45	tcatgccggt	tcccagagga	ggaggaaggc	ggctgcgaac	tgcgctgtaa	1140
agcgcagatg	ctccagccta	caagcagggg	cagaaccagc	tctacaacga	actcaatctt	1200
ggtcggagag	aggagtacga	cgtgctggac	aagcggagag	gacgggaccc	agaaatgggc	1260
gggaagccgc	gcagaaagaa	tccccaagag	ggcctgtaca	acgagctcca	aaaggataag	1320

atggcagaag cctatagcga gattggatatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380
gacggactgt accaggggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440
caggccctgc cgctcgg 1458

<210> 1149

5 <211> 486

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

10 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 1149

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

15 His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val

20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln

20 50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His

65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser

85 90 95

25 Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln

115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

30 130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Val Leu

145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr

165 170 175

35 Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr

180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser

195 200 205

Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

40 210 215 220

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala

225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly

245 250 255

45 Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro

260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu

275 280 285

RU 2752918 C2

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300
Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320
5 Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335
Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350
Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
10 355 360 365
Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380
Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400
15 Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415
Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430
Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
20 435 440 445
Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460
Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480
25 Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485
<210> 1150
<211> 263
<212> ПРТ
30 <213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
35 <400> 1150
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30
40 Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45
Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
45 65 70 75 80
Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser
85 90 95
Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr

RU 2752918 C2

	100		105		110
	Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln				
	115		120		125
	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly				
5	130		135		140
	Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Val Leu				
	145		150		155
	Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr				
	165		170		175
10	Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr				
	180		185		190
	Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser				
	195		200		205
	Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly				
15	210		215		220
	Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala				
	225		230		235
	Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly				
	245		250		255
20	Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys				
	260				
	<210> 1151				
	<211> 115				
	<212> ПРТ				
25	<213> Искусственная последовательность				
	<220>				
	<221> источник				
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"				
30	<400> 1151				
	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala				
	1	5	10	15	
	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr				
	20	25	30		
35	Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met				
	35	40	45		
	Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe				
	50	55	60		
	Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr				
40	65	70	75	80	
	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys				
	85	90	95		
	Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr				
	100	105	110		
45	Val Ser Ser				
	115				
	<210> 1152				
	<211> 107				

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

5 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 1152

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

10 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp
20 25 30

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

15 Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr
85 90 95

20 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1153

<211> 1458

<212> ДНК

25 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

30 <400> 1153

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaaagtgc agctggtcca gtcgggagcc gaagtcaaga agcccggcgc tagcgtgaaa 120

gtgtcctgca aagcctccgg gtacacattc acctcctact ggatgaattg ggtcagacag 180

gcgcccggcc agggactcga gtggatggga aggattgatc cttacgactc cgaaacccat 240

35 tacaaccaga agttcaagga ccgctgacc atgactgtgg ataagtccac ttccaccgct 300

tacatggagc tgtccagcct gcgctccgag gataccgcag tgtactactg cgcccgggga 360

aactgggacg actattgggg acagggaact accgtgaccg tgtcaagcgg gggtagcggt 420

agcggaggag ggggctccgg cggcggcggc tcagggggcg gaggaagcga cgtcgtgatg 480

accagtcac cggcattcct gtccgtgact cccggagaaa aggtcacgat tacttgccgg 540

40 gcgtccaaga gcatctccaa ggacctcgcc tggtagcaaac agaagccgga ccaggcccct 600

aagctgttga tctactcggg gtccaccctt caatcgggag tgccatcgcg gtttagcggt 660

tcgggttctg ggaccgactt cactttcacc atctcctcac tggaagccga ggatgccgcc 720

acttactact gtcagcagca caacaagtat ccgtacacct tcggaggcgg taccaaagtg 780

45 gagatcaaga ccactacccc agcaccgagg ccaccacccc cggctcctac catgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agaccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttggggcc ctctggctgg tacttgccgg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140
 agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200
 ggtcggagag aggaagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260
 gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320
 5 atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380
 gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440
 caggccctgc cgcctcgg 1458
 <210> 1154
 <211> 486
 10 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 15 полипептид"
 <400> 1154
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
 20 20 25 30
 Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
 35 40 45
 Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
 50 55 60
 25 Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
 65 70 75 80
 Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser
 85 90 95
 Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
 30 100 105 110
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
 115 120 125
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 130 135 140
 35 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met
 145 150 155 160
 Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly Glu Lys Val Thr
 165 170 175
 Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
 40 180 185 190
 Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
 195 200 205
 Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 210 215 220
 45 Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala
 225 230 235 240
 Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
 245 250 255

RU 2752918 C2

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270
Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285
5 Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300
Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320
Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
10 325 330 335
Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350
Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365
15 Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380
Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400
Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
20 405 410 415
Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430
Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445
25 Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460
Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480
Gln Ala Leu Pro Pro Arg
30 485
<210> 1155
<211> 263
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
35 <220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 1155
40 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30
Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
45 35 40 45
Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His

RU 2752918 C2

	65				70					75				80		
	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Val	Asp	Lys	Ser
					85					90				95		
	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr
5				100					105					110		
	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Asn	Trp	Asp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
				115				120					125			
	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly
				130				135					140			
10	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Val	Val	Met
	145					150				155				160		
	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Phe	Leu	Ser	Val	Thr	Pro	Gly	Glu	Lys	Val	Thr
				165						170				175		
	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys	Ser	Ile	Ser	Lys	Asp	Leu	Ala	Trp	Tyr
15				180					185				190			
	Gln	Gln	Lys	Pro	Asp	Gln	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ser	Gly	Ser
				195				200					205			
	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly
				210				215				220				
20	Thr	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala
	225					230				235				240		
	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	His	Asn	Lys	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly
				245						250				255		
	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys									
25				260												
	<210>	1156														
	<211>	115														
	<212>	ПРТ														
	<213>	Искусственная последовательность														
30	<220>															
	<221>	источник														
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"														
	<400>	1156														
35	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
	1				5					10				15		
	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
				20					25				30			
	Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
40				35				40					45			
	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Tyr	Asp	Ser	Glu	Thr	His	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
		50				55					60					
	Lys	Asp	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
	65				70				75					80		
45	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95		
	Ala	Arg	Gly	Asn	Trp	Asp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr
				100					105					110		

Val Ser Ser
115
<210> 1157
<211> 107
5 <212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
10 полипептид"
<400> 1157
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp
15 20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
20 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80
Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
25 100 105
<210> 1158
<211> 1458
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
30 <220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полинуклеотид"
<400> 1158
35 atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
ccccaaagtgc agctgggtcca gtcgggagcc gaagtcaaga agcccgggcg tagcgtgaaa 120
gtgtccttgca aagcctccgg gtacacattc acctctact ggatgaattg ggtcagacag 180
gcgcccggcc agggactcga gtggatggga aggattgatc cttacgactc cgaaacccat 240
tacaaccaga agttcaagga ccgcgtgacc atgactgtgg ataagtccac ttccaccgct 300
40 tacatggagc tgtccagcct gcgctccgag gataccgcag tgtactactg cgcccgggga 360
aactgggacg actattgggg acagggaact accgtgaccg tgtcaagcgg ggggtggcgg 420
agcggaggag ggggctccgg cggcggcggc tcagggggcg gaggaagcga cgtgggtcatg 480
actcagtccc cggactcact cgcggtgtcg cttggagaga gagcgaccat caactgtcgg 540
gcctcaaaga gcatcagcaa ggacctggcc tggtagcagc agaagccggg acagccgcca 600
45 aagctgctga tctactccgg gtccaccttg caatctggtg tccctgaccg gttctccggt 660
tccgggtcgg gtaccgactt cacgctcact atttcgtcgc tgcaagccga agatgtggcc 720
gtgtactatt gccaacagca caacaagtac ccctacactt ttggcggagg caccaaggtg 780
gaaatcaaga ccactacccc agcaccgagg ccaccacccc cggctcctac catcgctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcataacc 900
 cgggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttggggcc ctctggctgg tacttgcggg 960
 gtccctgctgc ttctactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020
 tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080
 5 tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140
 agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200
 ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260
 gggaagccgc gcagaaagaa tcccccaagag ggctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320
 atggcagaag cctatagcga gattgggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380
 10 gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440
 caggccctgc cgcctcgg 1458
 <210> 1159
 <211> 486
 <212> ПРТ
 15 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 20 <400> 1159
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
 20 25 30
 25 Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
 35 40 45
 Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
 50 55 60
 Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
 30 65 70 75 80
 Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser
 85 90 95
 Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
 100 105 110
 35 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
 115 120 125
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 130 135 140
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met
 40 145 150 155 160
 Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr
 165 170 175
 Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
 180 185 190
 45 Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
 195 200 205
 Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 210 215 220

RU 2752918 C2

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala
 225 230 235 240
 Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
 245 250 255
 5 Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
 260 265 270
 Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
 275 280 285
 Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
 10 290 295 300
 Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
 305 310 315 320
 Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
 325 330 335
 15 Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
 340 345 350
 Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
 355 360 365
 Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
 20 370 375 380
 Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
 385 390 395 400
 Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
 405 410 415
 25 Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
 420 425 430
 Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
 435 440 445
 Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
 30 450 455 460
 Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
 465 470 475 480
 Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 485
 35 <210> 1160
 <211> 263
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 40 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 1160
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 45 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
 20 25 30
 Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

RU 2752918 C2

	35		40		45												
	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	
	50						55					60					
5	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Tyr	Asp	Ser	Glu	Thr	His	
	65					70					75					80	
	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	
				85						90					95		
	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	
				100					105					110			
10	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Asn	Trp	Asp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	
			115					120					125				
	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	
		130					135					140					
15	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Val	Val	Met	
	145					150					155					160	
	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	
				165						170					175		
	Ile	Asn	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys	Ser	Ile	Ser	Lys	Asp	Leu	Ala	Trp	Tyr	
				180					185					190			
20	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ser	Gly	Ser	
			195					200					205				
	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	
		210					215					220					
25	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	
	225					230					235					240	
	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	His	Asn	Lys	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	
				245						250					255		
	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys										
				260													
30	<210>	1161															
	<211>	115															
	<212>	ПРТ															
	<213>	Искусственная последовательность															
	<220>																
35	<221>	источник															
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"															
	<400>	1161															
40	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	
	1				5					10				15			
	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	
				20					25					30			
	Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	
		35					40					45					
45	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Tyr	Asp	Ser	Glu	Thr	His	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	
		50					55					60					
	Lys	Asp	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	
	65					70					75				80		

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

5 Val Ser Ser
115

<210> 1162

<211> 107

<212> ПРТ

10 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

15 <400> 1162

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp
20 25 30

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

Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

30 <210> 1163

<211> 1458

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

35 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 1163

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

40 cccgacgtgc agctcaccga gtcgccctca tttctgtcgg cctcagtggg agacagagtg 120

accattactt gtcgggcctc caagagcatc tccaaggacc tggcctggta tcagcagaag 180

ccaggaaagg cgcctaagtt gctcatctac tcggggtcga ccctgcaatc tggcgtgccg 240

tcccgtttct ccggttcggg aagcgggtacc gaattcaccc ttactatctc ctccctgcaa 300

ccggaggact tcgccacctt ctactgccaa cagcacaaca agtaccgta cactttcggg 360

45 ggtggcacga aggtcgaaat caaggggggt ggcggtagcg gagggggg ctccggcggc 420

ggcggtctcag ggggcgaggg aagccaagtg cagctggtcc agtcgggagc cgaagtcaag 480

aagcccggcg ctacgctgaa agtgtcctgc aaagcctccg ggtacacatt cacctcctac 540

tggatgaatt gggtcagaca ggcgcccggc cagggactcg agtggatggg aaggattgat 600

ccttacgact ccgaaaccca ttacaaccag aagttcaagg accgcgtgac catgactgtg 660
gataagtcca cttccaccgc ttacatggag ctgtccagcc tgcgctccga ggataaccga 720
gtgtactact gcgcccgggg aaactgggac gactattggg gacaggggaac taccgtgacc 780
gtgtcaagca ccactacccc agcaccgagg ccaccacccc cggctcctac catcgctcc 840
5 cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agaccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900
cgggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttggggcc ctctggctgg tacttgcggg 960
gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020
tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080
tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgctgaa attcagccgc 1140
10 agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200
ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260
gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320
atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380
gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440
15 cagggccctgc cgcctcgg 1458
<210> 1164
<211> 486
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
20 <220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 1164
25 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Asp Val Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu
20 25 30
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys
30 35 40 45
Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
50 55 60
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro
65 70 75 80
35 Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His
100 105 110
Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
40 115 120 125
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140
Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
145 150 155 160
45 Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
165 170 175
Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
180 185 190

RU 2 752 918 C2

[illegible]

RU 2752918 C2

	1		5		10		15									
	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Asp	Val	Gln	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Phe	Leu
			20				25						30			
	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys
5			35				40						45			
	Ser	Ile	Ser	Lys	Asp	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala
		50				55						60				
	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro
	65				70					75					80	
10	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile
			85				90							95		
	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	His
			100				105						110			
	Asn	Lys	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
15			115				120						125			
	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
		130				135						140				
	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys
	145				150					155					160	
20	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr
			165				170							175		
	Phe	Thr	Ser	Tyr	Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly
			180				185						190			
	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Tyr	Asp	Ser	Glu	Thr	His	Tyr
25			195				200						205			
	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Thr
		210				215						220				
	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala
	225				230					235					240	
30	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Asn	Trp	Asp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
			245				250						255			
	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
			260													
	<210> 1166															
35	<211> 115															
	<212> ПРТ															
	<213> Искусственная последовательность															
	<220>															
	<221> источник															
40	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"															
	<400> 1166															
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
45	1			5				10					15			
	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
		20					25						30			
	Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40						45			

Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
5 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
10 115
<210> 1167
<211> 107
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
15 <220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 1167
20 Asp Val Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
25 35 40 45
Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
30 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 1168
35 <211> 1458
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
40 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полинуклеотид"
<400> 1168
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
cccgaagtgg tgctgaccca gtcgcccgc accctctctc tgctgccggg agaacgcgcc 120
45 actctttcct gtcgggcgct caagagcatc tcaaaggacc tcgcctggta ccagcagaag 180
cctggtcaag ccccgcggtc gctgatctac tccggctcca cgctgcaatc aggaatccca 240
gccagatttt ccggttcggg gtcggggact gacttcacct tgaccattag ctgctggaa 300
cctgaggact tcgccgtgta ttactgccag cagcacaaca agtaccgta caccttcgga 360

ggcggtacta aggtcgagat caaggggggt ggcggtagcg gaggaggggg ctccggcggc 420
 ggcggtctcag ggggcgagg aagccaagtg cagctggtcc agtcgggagc cgaagtcaag 480
 aagcccggcg ctagcgtgaa agtgtcctgc aaagcctccg ggtacacatt cacctcctac 540
 tggatgaatt ggggtcagaca ggcgcccggc cagggactcg agtggatggg aaggattgat 600
 5 ccttacgact ccgaaaccca ttacaaccag aagttcaagg accgcgtgac catgactgtg 660
 gataagtcca cttccaccgc ttacatggag ctgtccagcc tgcgctccga ggataccgca 720
 gtgtactact gcgcccgggg aaactgggac gactattggg gacagggaac taccgtgacc 780
 gtgtcaagca ccactacccc agcaccgagg ccaccacccc cggctcctac catgcctcc 840
 cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agaccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900
 10 cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttggggcc ctctggctgg tacttgcggg 960
 gtctgtctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020
 tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080
 tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgctgaa attcagccgc 1140
 agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200
 15 ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260
 gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320
 atggcagaag cctatagcga gattgggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380
 gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440
 caggccctgc cgcctcgg 1458
 20 <210> 1169
 <211> 486
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 25 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 1169
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 30 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Glu Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
 20 25 30
 Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys
 35 35 40 45
 Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 50 55 60
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro
 65 70 75 80
 Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
 40 85 90 95
 Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His
 100 105 110
 Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 115 120 125
 45 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 130 135 140
 Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
 145 150 155 160

RU 2752918 C2

	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr
						165				170					175	
	Phe	Thr	Ser	Tyr	Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly
						180				185					190	
5	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Tyr	Asp	Ser	Glu	Thr	His	Tyr
						195				200					205	
	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Thr
						210				215					220	
	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala
10						225									240	
	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Asn	Trp	Asp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
						245					250				255	
	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro
						260					265				270	
15	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu
						275					280				285	
	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp
						290									300	
	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly
20						305									320	
	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg
						325					330				335	
	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln
						340					345				350	
25	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu
						355					360				365	
	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala
						370									380	
	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu
30						385									400	
	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp
						405					410				415	
	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu
						420					425				430	
35	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile
						435									445	
	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr
						450									460	
	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met
40						465									480	
	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg										
						485										
	<210> 1170															
	<211> 263															
45	<212> ПРТ															
	<213> Искусственная последовательность															
	<220>															
	<221> источник															

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 1170

```

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

```

<210> 1171

<211> 115

40 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

45

<400> 1171

```

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

```

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
5 Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
10 85 90 95
Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115
15 <210> 1172
<211> 107
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
20 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 1172
Glu Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
25 1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
30 Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr
35 85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 1173
<211> 1458
40 <212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
45 полинуклеотид"
<400> 1173
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
cccgcgtcg tgatgaccga gtcaccggca ttcctgtccg tgactcccgg agaaaaggtc 120

	acgattactt gccgggcgtc caagagcatc tccaaggacc tcgcctggta ccaacagaag	180
	ccggaccagg cccctaagct gttgatctac tcgggggtcca cccttcaatc gggagtgcc	240
	tcgcggttta gcggttcggg ttctgggacc gacttcactt tcaccatctc ctactggaa	300
	gccgaggatg ccgccactta ctactgtcag cagcacaaca agtatccgta caccttcgga	360
5	ggcggtagca aagtggagat caaggggggt ggcggtagcg gaggggggg ctccggcggc	420
	ggcgggtcag gggggcgagg aagccaagtg cagctgggtcc agtcgggagc cgaagtcaag	480
	aagcccgcg ctagcgtgaa agtgtcctgc aaagcctccg ggtacacatt cacctcctac	540
	tggatgaatt ggggtcagaca ggcgcccggc caggggactcg agtggatggg aaggattgat	600
	ccttacgact ccgaaaccca ttacaaccag aagttcaagg accgcgtgac catgactgtg	660
10	gataagtcca cttccaccgc ttacatggag ctgtccagcc tgcgctccga ggataccgca	720
	gtgtactact gcgcccgggg aaactgggac gactattggg gacaggggaa taccgtgacc	780
	gtgtcaagca ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catgcctcc	840
	cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agaccccgag ctggtggggc cgtgcatacc	900
	cggggctctg acttcgcctg cgatatctac atttggggcc ctctggctgg tacttgcggg	960
15	gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcgga gaagctgctg	1020
	tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt	1080
	tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgctgaa attcagccgc	1140
	agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt	1200
	ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc	1260
20	gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggctgtaca acgagctcca aaaggataag	1320
	atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac	1380
	gacggactgt accaggggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg	1440
	caggccctgc cgcctcgg	1458
	<210> 1174	
25	<211> 486	
	<212> ПРТ	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<221> источник	
30	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"	
	<400> 1174	
	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu	
	1 5 10 15	
35	His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu	
	20 25 30	
	Ser Val Thr Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys	
	35 40 45	
	Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala	
40	50 55 60	
	Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro	
	65 70 75 80	
	Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile	
	85 90 95	
45	Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His	
	100 105 110	
	Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
	115 120 125	

RU 2752918 C2

	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
	130					135					140					
	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys
	145					150					155					160
5	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr
					165					170					175	
	Phe	Thr	Ser	Tyr	Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly
				180					185					190		
	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Tyr	Asp	Ser	Glu	Thr	His	Tyr
10			195					200					205			
	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Thr
	210						215					220				
	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala
	225					230					235					240
15	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Asn	Trp	Asp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
				245						250					255	
	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro
				260					265					270		
	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu
20			275					280					285			
	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp
	290						295					300				
	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly
	305					310				315						320
25	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg
				325						330					335	
	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln
			340					345					350			
	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu
30			355				360						365			
	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala
	370					375					380					
	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu
	385					390					395					400
35	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp
				405						410					415	
	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu
			420					425					430			
	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile
40			435					440					445			
	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr
	450					455					460					
	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met
	465					470					475					480
45	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg										
					485											

<210> 1175

<211> 263

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

5 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 1175

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

10 His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu
20 25 30

Ser Val Thr Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys
35 40 45

15 Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala
50 55 60

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro
65 70 75 80

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile
85 90 95

20 Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His
100 105 110

Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

25 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
145 150 155 160

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
165 170 175

30 Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
180 185 190

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr
195 200 205

35 Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr
210 215 220

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

40 Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 1176

<211> 115

<212> ПРТ

45 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический

полипептид"

<400> 1176

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

1 5 10 15

5 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe

10 50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

15 Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 1177

20 <211> 107

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 1177

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

30 Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

35 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala

65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr

85 90 95

40 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 1178

<211> 1458

<212> ДНК

45 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический

полинуклеотид"

<400> 1178

	atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg	60
	cccgcgtgg	tcatgactca	gtccccggac	tcactcgcg	tgctgcttgg	agagagagcg	120
5	accatcaact	gtcgggcctc	aaagagcatc	agcaaggacc	tggcctggta	ccagcagaag	180
	ccgggacagc	cgccaaagct	gctgatctac	tccgggtcca	ccttgcaatc	tggtgtccct	240
	gaccggttct	ccggttccgg	gtcgggtacc	gacttcacgc	tcactatttc	gtcgtgcaa	300
	gccgaagatg	tggccgtgta	ctattgccaa	cagcacaaca	agtacccta	cacttttggc	360
	ggaggcacca	aggtggaat	caaggggggt	ggcggtagcg	gaggagggg	ctccggcggc	420
10	ggcggtcag	ggggcgagg	aagccaagt	cagctggtcc	agtcgggagc	cgaagtcaag	480
	aagcccgcg	ctagcgtgaa	agtgtcctgc	aaagcctccg	ggtacacatt	cacctcctac	540
	tggatgaatt	gggtcagaca	ggcgcccggc	cagggactcg	agtggatggg	aaggattgat	600
	ccttacgact	ccgaaaccca	ttacaaccag	aagttcaagg	accgctgac	catgactgtg	660
	gataagtcca	cttccaccgc	ttacatggag	ctgtccagcc	tgcgctccga	ggataaccga	720
15	gtgtactact	gcgcccgggg	aaactgggac	gactattggg	gacagggaac	taccgtgacc	780
	gtgtcaagca	ccactacccc	agcaccgagg	ccaccacccc	cggctcctac	catgcctcc	840
	cagcctctgt	ccctgcgtcc	ggaggcatgt	agaccgcgag	ctggtggggc	cgtgcatacc	900
	cggggtcttg	acttcgcctg	cgatatctac	atttggggcc	ctctggctgg	tacttgcggg	960
	gtcctgctgc	tttactcgt	gatcactctt	tactgtaagc	gcggtcggaa	gaagctgctg	1020
20	tacatcttta	agcaaccctt	catgaggcct	gtgcagacta	ctcaagagga	ggacggctgt	1080
	tcatgccggt	tcccagagga	ggaggaaggc	ggctgcgaac	tgcgctgaa	attcagccgc	1140
	agcgcagatg	ctccagccta	caagcagggg	cagaaccagc	tctacaacga	actcaatctt	1200
	ggtcggagag	aggagtacga	cgtgctggac	aagcggagag	gacgggaccc	agaaatgggc	1260
	gggaagccgc	gcagaaagaa	tccccaagag	ggcctgtaca	acgagctcca	aaaggataag	1320
25	atggcagaag	cctatagcga	gattgggtatg	aaaggggaac	gcagaagagg	caaaggccac	1380
	gacggactgt	accagggact	cagcaccgcc	accaaggaca	cctatgacgc	tcttcacatg	1440
	caggccctgc	cgcctcgg					1458

<210> 1179

<211> 486

30 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

35 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 1179

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

RU 2752918 C2

	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	His
				100					105					110		
	Asn	Lys	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
			115					120					125			
5	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
			130				135					140				
	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys
	145					150				155						160
	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr
10					165					170					175	
	Phe	Thr	Ser	Tyr	Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly
				180					185					190		
	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Tyr	Asp	Ser	Glu	Thr	His	Tyr
			195					200					205			
15	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Thr
		210					215					220				
	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala
	225					230					235					240
	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Asn	Trp	Asp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
20					245					250					255	
	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro
				260						265				270		
	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu
			275					280					285			
25	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp
		290					295					300				
	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly
	305					310					315					320
	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg
30					325					330					335	
	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln
				340					345					350		
	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu
			355				360						365			
35	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala
		370					375					380				
	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu
	385					390					395					400
	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp
40					405					410					415	
	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu
				420					425				430			
	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile
			435					440					445			
45	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr
		450					455				460					
	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met
	465					470					475					480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485

<210> 1180

<211> 263

5 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

10 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 1180

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu

15 20 25 30

Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys

35 40 45

Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro

50 55 60

20 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro

65 70 75 80

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile

85 90 95

Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His

25 100 105 110

Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr

165 170 175

Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly

35 180 185 190

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr

195 200 205

Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr

210 215 220

40 Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala

225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

245 250 255

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

45 260

<210> 1181

<211> 115

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 1181

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 1182

<211> 107

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 1182

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 1183

<211> 1458

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

5

<400> 1183

atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg	60
ccccaaagtgc	agctggtgca	gtcaggcagc	gaactgaaga	agcccggagc	ctccgtcaaa	120
gtgtccttgca	aagcctcggg	atacaccttc	acctcctact	ggatgaactg	gggccgccag	180
gcacctggac	aggggctgga	gtggatggga	aggatcgatc	cctacgattc	cgaaacccat	240
tacaatcaga	agttcaagga	ccggtttgtg	ttctccgtgg	acaagtcctg	gtccaccgcc	300
tacctccaaa	ttagcagcct	gaaggcggag	gatacagctg	tctactactg	cgctcgcgga	360
aactgggatg	actattgggg	ccagggaact	accgtgactg	tgtcctccgg	gggtggcggg	420
agcggaggag	ggggctccgg	cggcggcggc	tcagggggcg	gaggaagcga	cgtgcagctc	480
accagtcgc	cctcatttct	gtcggcctca	gtgggagaca	gagtgaccat	tacttgctcg	540
gcctccaaga	gcattctcaa	ggacctggcc	tggtatcagc	agaagccagg	aaaggcgcct	600
aagttgctca	tctactcggg	gtcgaccctg	caatctggcg	tgccgtcccg	gttctccggg	660
tcgggaagcg	gtaccgaatt	cacccttact	atctcctccc	tgcaaccgga	ggacttcgcc	720
acctactact	gccaacagca	caacaagtac	ccgtacactt	tcgggggtgg	cacgaaggtc	780
gaaatcaaga	ccactacccc	agcaccgagg	ccaccacccc	cggctcctac	catcgcctcc	840
cagcctctgt	ccctgcgtcc	ggaggcatgt	agaccgcgag	ctggtggggc	cgtgcatacc	900
cggggctctg	acttcgcctg	cgatatctac	atttggggcc	ctctggctgg	tacttgccgg	960
gtcctgctgc	tttactcgtg	gatcactctt	tactgtaagc	gcggtcggaa	gaagctgctg	1020
tacatcttta	agcaaccctt	catgaggcct	gtgcagacta	ctcaagagga	ggacggctgt	1080
tcattgccgg	tcccagagga	ggaggaaggc	ggctgcgaac	tgcgctgtaa	attcagccgc	1140
agcgcagatg	ctccagccta	caagcagggg	cagaaccagc	tctacaacga	actcaatctt	1200
ggtcggagag	aggagtacga	cgtgctggac	aagcggagag	gacgggaccc	agaaatgggc	1260
gggaagccgc	gcagaaagaa	tccccaagag	ggcctgtaca	acgagctcca	aaaggataag	1320
atggcagaag	cctatagcga	gattggatat	aaaggggaac	gcagaagagg	caaaggccac	1380
gacggactgt	accagggact	cagcaccgcc	accaaggaca	cctatgacgc	tcttcacatg	1440
caggccctgc	cgcctcgg					1458

<210> 1184

<211> 486

<212> ПРТ

35

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

40

<400> 1184

Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu
1				5					10					15	
His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ser	Glu	Leu
				20					25					30	
Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr
				35					40					45	
Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln
				50					55					60	

RU 2752918 C2

	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Tyr	Asp	Ser	Glu	Thr	His
	65					70					75					80
	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	Arg	Phe	Val	Phe	Ser	Val	Asp	Lys	Ser
						85					90					95
5	Val	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Ile	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Glu	Asp	Thr
						100					105					110
	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Asn	Trp	Asp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
						115					120					125
	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly
10						130					135					140
	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Val	Gln	Leu
	145					150					155					160
	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Phe	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr
						165					170					175
15	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys	Ser	Ile	Ser	Lys	Asp	Leu	Ala	Trp	Tyr
						180					185					190
	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ser	Gly	Ser
						195					200					205
	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly
20						210					215					220
	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala
	225					230					235					240
	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	His	Asn	Lys	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly
						245					250					255
25	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro
						260					265					270
	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu
						275					280					285
	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp
30						290					295					300
	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly
	305					310					315					320
	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg
						325					330					335
35	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln
						340					345					350
	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu
						355					360					365
	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala
40						370					375					380
	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu
	385					390					395					400
	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp
						405					410					415
45	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu
						420					425					430
	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile
						435					440					445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460
Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480
5 Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485
<210> 1185
<211> 263
<212> ПРТ
10 <213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
15 <400> 1185
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu
20 20 25 30
Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45
Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
25 65 70 75 80
Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Val Phe Ser Val Asp Lys Ser
85 90 95
Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr
100 105 110
30 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp Val Gln Leu
35 145 150 155 160
Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
165 170 175
Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
180 185 190
40 Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
195 200 205
Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220
Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
45 225 230 235 240
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
245 250 255
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

260

<210> 1186

<211> 115

<212> ПРТ

5 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

10 <400> 1186

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

15 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Arg Phe Val Phe Ser Val Asp Lys Ser Val Ser Thr Ala Tyr

20 65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

25 Val Ser Ser

115

<210> 1187

<211> 107

<212> ПРТ

30 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

35 <400> 1187

Asp Val Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

45 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 1188

<211> 1458

<212> ДНК

5 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

10 <400> 1188

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc agctggtgca gtcaggcagc gaactgaaga agcccggagc ctccgtcaaa 120

gtgtcctgca aagcctcggg atacaccttc acctcctact ggatgaactg ggtccgccag 180

gcacctggac aggggctgga gtggatggga aggatcgatc cctacgattc cgaaacccat 240

15 tacaatcaga agttcaagga ccggtttgtg ttctccgtgg acaagtccgt gtccaccgcc 300

tacctccaaa ttagcagcct gaaggcggag gatacagctg tctactactg cgctcgcgga 360

aactgggatg actattgggg ccagggaact accgtgactg tgtcctccgg ggggtggcgg 420

agcggaggag ggggctccgg cggcggcggc tcagggggcg gaggaagcga agtggtgctg 480

accagtcgc ccgcaaccct ctctctgtcg ccgggagaac gcgccactct ttctgtcgg 540

20 gcgtccaaga gcatctcaaa ggacctcgcc tggtagcagc agaagcctgg tcaagccccg 600

cggctgctga tctactccgg ctccacgctg caatcaggaa tcccagccag attttccgg 660

tcggggctcg ggactgactt caccttgacc attagctcgc tggaaactga ggacttcgcc 720

gtgtattact gccagcagca caacaagtac ccgtacacct tcggaggcgg tactaaggtc 780

gagatcaaga ccactacccc agcaccgagg ccaccacccc cggctcctac catcgctcc 840

25 cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agaccgcgag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggctcttg acttcgcctg cgatatctac atttggggcc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgctgaa attcagccgc 1140

30 agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccagag ggctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggaact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

35 caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 1189

<211> 486

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

40 <220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 1189

45 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu

20 25 30

RU 2752918 C2

	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr
			35					40					45			
	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln
		50					55					60				
5	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Tyr	Asp	Ser	Glu	Thr	His
	65					70				75					80	
	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	Arg	Phe	Val	Phe	Ser	Val	Asp	Lys	Ser
					85					90					95	
	Val	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Ile	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Glu	Asp	Thr
10				100					105					110		
	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Asn	Trp	Asp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
			115					120					125			
	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly
		130					135					140				
15	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Val	Leu
	145					150					155					160
	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr
					165					170					175	
	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys	Ser	Ile	Ser	Lys	Asp	Leu	Ala	Trp	Tyr
20				180					185					190		
	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ser	Gly	Ser
			195					200					205			
	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly
		210					215					220				
25	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala
	225					230					235					240
	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	His	Asn	Lys	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly
				245						250					255	
	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro
30				260					265					270		
	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu
			275					280					285			
	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp
		290					295					300				
35	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly
	305					310					315					320
	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg
				325						330					335	
	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln
40				340					345					350		
	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu
			355					360					365			
	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala
			370					375				380				
45	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu
	385					390					395					400
	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp
				405						410					415	

RU 2752918 C2

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430
Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445
5 Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460
Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480
Gln Ala Leu Pro Pro Arg
10 485
<210> 1190
<211> 263
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
15 <220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 1190
20 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu
20 25 30
Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
25 35 40 45
Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
65 70 75 80
30 Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Val Phe Ser Val Asp Lys Ser
85 90 95
Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr
100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
35 115 120 125
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Val Leu
145 150 155 160
40 Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175
Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
180 185 190
Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
45 195 200 205
Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala

	225				230					235					240	
	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	His	Asn	Lys	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly
					245					250					255	
	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys									
5				260												
	<210>	1191														
	<211>	115														
	<212>	ПРТ														
	<213>	Искусственная последовательность														
10	<220>															
	<221>	источник														
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"														
	<400>	1191														
15	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ser	Glu	Leu	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
	1				5					10					15	
	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
				20					25					30		
	Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
20			35				40						45			
	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Tyr	Asp	Ser	Glu	Thr	His	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
		50					55					60				
	Lys	Asp	Arg	Phe	Val	Phe	Ser	Val	Asp	Lys	Ser	Val	Ser	Thr	Ala	Tyr
	65					70				75					80	
25	Leu	Gln	Ile	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
					85					90					95	
	Ala	Arg	Gly	Asn	Trp	Asp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr
				100					105					110		
	Val	Ser	Ser													
30				115												
	<210>	1192														
	<211>	107														
	<212>	ПРТ														
	<213>	Искусственная последовательность														
35	<220>															
	<221>	источник														
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"														
	<400>	1192														
40	Glu	Val	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
	1				5					10					15	
	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys	Ser	Ile	Ser	Lys	Asp
				20					25					30		
	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
45			35				40						45			
	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
		50					55					60				
	Ser	Gly	Ser													

65	70	75	80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr			
	85	90	95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			

5 100 105

<210> 1193
 <211> 1458
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

10 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"
 <400> 1193

15	atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg	60
	ccccaagtgc agctgggtgca gtcaggcagc gaactgaaga agcccggagc ctccgtcaaa	120
	gtgtcctgca aagcctcggg atacaccttc acctcctact ggatgaactg ggtccgccag	180
	gcacctggac aggggctgga gtggatggga aggatcgatc cctacgattc cgaaacccat	240
	tacaatcaga agttcaagga ccggtttgtg ttctccgtgg acaagtccgt gtccaccgcc	300
20	tacctccaaa ttagcagcct gaaggcggag gatacagctg tctactactg cgctcgcgga	360
	aactgggatg actattgggg ccagggaact accgtgactg tgtcctccgg ggggtggcgg	420
	agcggaggag ggggctccgg cggcggcggc tcagggggcg gaggaagcga cgtcgtgatg	480
	accagtcac cggcattcct gtccgtgact cccggagaaa aggtcacgat tacttgccgg	540
	gcgtccaaga gcatctccaa ggacctcgcc tggtagcaac agaagccgga ccaggccct	600
25	aagctgttga tctactcggg gtccaccctt caatcgggag tgccatcgcg gtttagcgg	660
	tcgggttctg ggaccgactt cactttcacc atctcctcac tggaagccga ggatgccgcc	720
	acttactact gtcagcagca caacaagtat ccgtacacct tcggaggcgg taccaaagt	780
	gagatcaaga ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catgcctcc	840
	cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agaccgcgag ctggtggggc cgtgcatacc	900
30	cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttggggcc ctctggctgg tacttgcg	960
	gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg	1020
	tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt	1080
	tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgctgaa attcagccgc	1140
	agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt	1200
35	ggtcggagag aggagtagca cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc	1260
	gggaagccgc gcagaaagaa tcccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag	1320
	atggcagaag cctatagcga gattgggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac	1380
	gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg	1440
	caggccctgc cgcctcgg	1458

40 <210> 1194
 <211> 486
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник

45 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"
 <400> 1194

RU 2752918 C2

	Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu
	1				5					10					15	
	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ser	Glu	Leu
				20					25					30		
5	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr
			35					40					45			
	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln
		50					55					60				
	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Tyr	Asp	Ser	Glu	Thr	His
10	65					70				75						80
	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	Arg	Phe	Val	Phe	Ser	Val	Asp	Lys	Ser
				85					90					95		
	Val	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Ile	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Glu	Asp	Thr
				100					105					110		
15	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Asn	Trp	Asp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
			115					120					125			
	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly
		130					135					140				
	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Val	Val	Met
20	145					150				155						160
	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Phe	Leu	Ser	Val	Thr	Pro	Gly	Glu	Lys	Val	Thr
				165						170					175	
	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys	Ser	Ile	Ser	Lys	Asp	Leu	Ala	Trp	Tyr
			180						185				190			
25	Gln	Gln	Lys	Pro	Asp	Gln	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ser	Gly	Ser
			195					200					205			
	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly
		210					215					220				
	Thr	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala
30	225					230				235						240
	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	His	Asn	Lys	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly
				245						250					255	
	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro
			260					265					270			
35	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu
			275					280					285			
	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp
		290					295					300				
	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly
40	305					310					315					320
	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg
				325					330					335		
	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln
			340						345					350		
45	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu
			355				360					365				
	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala
		370					375					380				

RU 2752918 C2

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400
Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415
5 Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430
Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445
Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
10 450 455 460
Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480
Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485
15 <210> 1195
<211> 263
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
20 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 1195
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
25 1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu
20 25 30
Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45
30 Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
65 70 75 80
Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Val Phe Ser Val Asp Lys Ser
35 85 90 95
Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr
100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125
40 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met
145 150 155 160
Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly Glu Lys Val Thr
45 165 170 175
Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
180 185 190
Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser

RU 2752918 C2

195 200 205
Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220
5 Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala
225 230 235 240
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
245 250 255
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
260
10 <210> 1196
<211> 115
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
15 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 1196
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
20 1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
25 Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Phe Val Phe Ser Val Asp Lys Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
30 85 90 95
Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115
35 <210> 1197
<211> 107
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
40 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 1197
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly
45 1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile

RU 2752918 C2

	35	40	45	
	Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
	50	55	60	
	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala			
5	65	70	75	80
	Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr			
	85	90	95	
	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
	100	105		
10	<210> 1198			
	<211> 1458			
	<212> ДНК			
	<213> Искусственная последовательность			
	<220>			
15	<221> источник			
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"			
	<400> 1198			
	atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg	60		
20	ccccaaagtgc agctgggtgca gtcaggcagc gaactgaaga agcccggagc ctccgtcaaa	120		
	gtgtcctgca aagcctcggg atacaccttc acctcctact ggatgaactg ggtccgccag	180		
	gcacctggac aggggctgga gtggatggga aggatcgatc cctacgattc cgaaacccat	240		
	tacaatcaga agttcaagga ccggtttgtg ttctccgtgg acaagtccgt gtccaccgcc	300		
	tacctccaaa ttagcagcct gaaggcggag gatacagctg tctactactg cgctcgcgga	360		
25	aactgggatg actattgggg ccagggaact accgtgactg tgtcctccgg ggggtggcgg	420		
	agcggaggag ggggctccgg cggcggcggc tcagggggcg gaggaagcga cgtggtcatg	480		
	actcagtccc cggactcact cgcggtgtcg cttggagaga gagcgaccat caactgtcgg	540		
	gcctcaaaga gcatcagcaa ggacctggcc tgggtaccagc agaagccggg acagccgcc	600		
	aagctgctga tctactccgg gtccaccttg caatctgggtg tccctgaccg gttctccggt	660		
30	tccgggtcgg gtaccgactt cacgctcact atttcgtcgc tgcaagccga agatgtggcc	720		
	gtgtactatt gccaacagca caacaagtac ccctacactt ttggcggagg caccaagggtg	780		
	gaaatcaaga ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgctcc	840		
	cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agaccgcgag ctggtggggc cgtgcatacc	900		
	cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg	960		
35	gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg	1020		
	tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt	1080		
	tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc	1140		
	agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt	1200		
	ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc	1260		
40	gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggctgtaca acgagctcca aaaggataag	1320		
	atggcagaag cctatagcga gattgggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac	1380		
	gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg	1440		
	caggccctgc cgcctcgg	1458		
	<210> 1199			
45	<211> 486			
	<212> ПРТ			
	<213> Искусственная последовательность			
	<220>			

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 1199

```

5 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
  1           5           10           15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu
  20           25           30
Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
10      35           40           45
Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
  50           55           60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
65           70           75           80
15 Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Val Phe Ser Val Asp Lys Ser
  85           90           95
Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr
  100          105          110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
20      115          120          125
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
  130          135          140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met
145          150          155          160
25 Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr
  165          170          175
Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
  180          185          190
Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
30      195          200          205
Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
  210          215          220
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala
225          230          235          240
35 Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
  245          250          255
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
  260          265          270
Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
40      275          280          285
Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
  290          295          300
Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305          310          315          320
45 Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
  325          330          335
Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
  340          345          350

```

RU 2752918 C2

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365
Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380
5 Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400
Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415
10 Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430
Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445
Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460
15 Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480
Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485
<210> 1200
20 <211> 263
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 1200
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
30 His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu
20 25 30
Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45
Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
35 50 55 60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
65 70 75 80
Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Val Phe Ser Val Asp Lys Ser
85 90 95
40 Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr
100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
45 130 135 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met
145 150 155 160
Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr

165 170 175
 Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
 180 185 190
 Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
 5 195 200 205
 Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 210 215 220
 Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala
 225 230 235 240
 10 Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
 245 250 255
 Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 260
 <210> 1201
 15 <211> 115
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 20 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 1201
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 25 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
 30 50 55 60
 Lys Asp Arg Phe Val Phe Ser Val Asp Lys Ser Val Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 35 Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115
 <210> 1202
 40 <211> 107
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 45 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 1202
 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

	1	5	10	15												
	Glu	Arg	Ala	Thr	Ile	Asn	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys	Ser	Ile	Ser	Lys	Asp
		20						25					30			
	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
5		35					40					45				
	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly
		50				55					60					
	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala
	65				70					75					80	
10	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	His	Asn	Lys	Tyr	Pro	Tyr
			85						90				95			
	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys					
		100						105								
	<210> 1203															
15	<211> 1458															
	<212> ДНК															
	<213> Искусственная последовательность															
	<220>															
	<221> источник															
20	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"															
	<400> 1203															
	atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg		60								
	cccgcagtgc	agctcaccca	gtcgccctca	tttctgtcgg	cctcagtggg	agacagagtg		120								
25	accattactt	gtcgggcctc	caagagcatc	tccaaggacc	tggcctggta	tcagcagaag		180								
	ccaggaaagg	cgcctaagtt	gctcatctac	tcggggtcga	ccctgcaatc	tggcgtgccg		240								
	tcccggttct	ccggttcggg	aagcggtagc	gaattcaccc	ttactatctc	ctccctgcaa		300								
	ccggaggact	tcgccacctc	ctactgcca	cagcacaaca	agtaccgcta	cactttcggg		360								
	ggtggcacga	aggtcgaaat	caaggggggg	ggcggtagcg	gaggaggggg	ctccggcggc		420								
30	ggcggctcag	ggggcgagg	aagccaagt	cagctgggtg	agtcaggcag	cgaactgaag		480								
	aagcccggag	cctccgtcaa	agtgtcctgc	aaagcctcgg	gatacacctt	cacctcctac		540								
	tggatgaact	gggtccgcca	ggcacctgga	caggggctgg	agtggatggg	aaggatcgat		600								
	ccctacgatt	ccgaaaccca	ttacaatcag	aagttcaagg	accggtttgt	gttctccgtg		660								
	gacaagtccg	tgtccaccgc	ctacctccaa	attagcagcc	tgaaggcgga	ggatacagct		720								
35	gtctactact	gcgctcgcgg	aaactgggat	gactattggg	gccagggaac	taccgtgact		780								
	gtgtcctcca	ccactacccc	agcaccgagg	ccaccacccc	cggctcctac	catcgctccc		840								
	cagcctctgt	ccctgcgtcc	ggaggcatgt	agaccgcgag	ctggtggggc	cgtgcatacc		900								
	cggggtcttg	acttcgcctg	cgatatctac	atttggggcc	ctctggctgg	tacttgcggg		960								
	gtcctgctgc	tttcaactcg	gatcactctt	tactgtaagc	gcggtcggaa	gaagctgctg		1020								
40	tacatcttta	agcaaccctt	catgaggcct	gtgcagacta	ctcaagagga	ggacggctgt		1080								
	tcatgccggt	tcccagagga	ggaggaaggc	ggctgcgaac	tgcgcgtaga	attcagccgc		1140								
	agcgcagatg	ctccagccta	caagcagggg	cagaaccagc	tctacaacga	actcaatctt		1200								
	ggtcggagag	aggagtacga	cgtgctggac	aagcggagag	gacgggaccc	agaaatgggc		1260								
	gggaagccgc	gcagaaagaa	tccccaaag	ggcctgtaca	acgagctcca	aaaggataag		1320								
45	atggcagaag	cctatagcga	gattggtagt	aaaggggaac	gcagaagagg	caaaggccac		1380								
	gacggactgt	accaggggact	cagcaccgcc	accaaggaca	cctatgacgc	tcttcacatg		1440								
	caggccctgc	cgcctcgg						1458								
	<210> 1204															

<211> 486

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

5 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 1204

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

RU 2752918 C2

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335
Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350
5 Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365
Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380
Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
10 385 390 395 400
Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415
Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430
15 Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445
Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460
Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
20 465 470 475 480
Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485
<210> 1205
<211> 263
25 <212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
30 полипептид"
<400> 1205
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Asp Val Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu
35 20 25 30
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys
35 40 45
Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
50 55 60
40 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro
65 70 75 80
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His
45 100 105 110
Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

RU 2752918 C2

130 135 140
 Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys
 145 150 155 160
 Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
 5 165 170 175
 Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
 180 185 190
 Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr
 195 200 205
 10 Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Val Phe Ser Val Asp Lys Ser Val
 210 215 220
 Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala
 225 230 235 240
 Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 15 245 250 255
 Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 260
 <210> 1206
 <211> 115
 20 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 25 полипептид"
 <400> 1206
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 30 20 25 30
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 35 Lys Asp Arg Phe Val Phe Ser Val Asp Lys Ser Val Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
 40 100 105 110
 Val Ser Ser
 115
 <210> 1207
 <211> 107
 45 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 1207

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

<210> 1208

<211> 1458

20 <212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

25

<400> 1208

atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg	60
cccgaagtgg	tgctgaccca	gtcgcgccga	accctctctc	tgctgccggg	agaacgcgcc	120
actctttcct	gtcgggcgct	caagagcatc	tcaaaggacc	tcgcctggta	ccagcagaag	180
30	cctggtcaag	ccccgcggct	gctgatctac	tccggctcca	cgctgcaatc	240
gccagatttt	ccggttcggg	gtcggggact	gacttcacct	tgaccattag	ctcgctggaa	300
cctgaggact	tcgccgtgta	ttactgccag	cagcacaaca	agtacccgta	caccttcgga	360
ggcggtaact	aggtcgagat	caaggggggt	ggcggtagcg	gaggaggggg	ctccggcggc	420
ggcggctcag	ggggcgagg	aagccaagt	cagctggtgc	agtcaggcag	cgaactgaag	480
35	aagcccgag	cctccgtcaa	agtgtcctgc	aaagcctcgg	gatacacctt	540
tgatgaact	gggtccgcca	ggcacctgga	caggggctgg	agtggatggg	aaggatcgat	600
ccctacgatt	ccgaaccca	ttacaatcag	aagtccaagg	accggtttgt	gttctccgtg	660
gacaagtccg	tgtccaccgc	ctacctcaa	attagcagcc	tgaaggcgga	ggatacagct	720
gtctactact	gcgctcgcgg	aaactgggat	gactattggg	gccaggggaa	taccgtgact	780
40	gtgtcctcca	ccactacccc	agcaccgagg	ccaccacccc	cggctcctac	840
cagcctctgt	ccctgcgtcc	ggaggcatgt	agaccgcgag	ctgggtgggg	cgtgcatacc	900
cggggtcttg	acttcgcctg	cgatatctac	atttggggcc	ctctggctgg	tacttgcggg	960
gtcctgctgc	tttctactcg	gatcactctt	tactgtaagc	gcggtcggaa	gaagctgctg	1020
tacatcttta	agcaaccctt	catgaggcct	gtgcagacta	ctcaagagga	ggacggctgt	1080
45	tcatgccggt	tcccagagga	ggaggaaggc	ggctgcgaac	tgcgctgtaa	1140
agcgcagatg	ctccagccta	caagcagggg	cagaaccagc	tctacaacga	actcaatctt	1200
ggtcggagag	aggagtacga	cgtgctggac	aagcggagag	gacgggaccc	agaaatgggc	1260
gggaagccgc	gcagaaagaa	tccccaagag	ggcctgtaca	acgagctcca	aaaggataag	1320

atggcagaag cctatagcga gattggatatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380
gacggactgt accaggggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440
caggccctgc cgctcgg 1458

<210> 1209

5 <211> 486

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

10 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 1209

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

15 His Ala Ala Arg Pro Glu Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu

20 25 30

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys

35 40 45

Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

20 50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro

65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile

85 90 95

25 Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His

100 105 110

Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

30 130 135 140

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

145 150 155 160

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr

165 170 175

35 Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly

180 185 190

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr

195 200 205

Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Val Phe Ser Val Asp Lys Ser Val

40 210 215 220

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala

225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

245 250 255

45 Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro

260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu

275 280 285

RU 2752918 C2

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300
Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320
5 Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335
Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350
Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
10 355 360 365
Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380
Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400
15 Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415
Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430
Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
20 435 440 445
Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460
Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480
25 Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485
<210> 1210
<211> 263
<212> ПРТ
30 <213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
35 <400> 1210
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30
40 Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys
35 40 45
Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro
45 65 70 75 80
Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95
Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His

RU 2752918 C2

		100		105		110										
	Asn	Lys	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
			115					120					125			
	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
5			130				135					140				
	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ser	Glu	Leu	Lys
	145				150					155					160	
	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr
				165						170				175		
10	Phe	Thr	Ser	Tyr	Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly
			180						185				190			
	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Tyr	Asp	Ser	Glu	Thr	His	Tyr
			195					200					205			
	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	Arg	Phe	Val	Phe	Ser	Val	Asp	Lys	Ser	Val
15		210				215					220					
	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Ile	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala
	225				230					235					240	
	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Asn	Trp	Asp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
				245					250					255		
20	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
				260												
	<210>	1211														
	<211>	115														
	<212>	ПРТ														
25	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
	<221>	источник														
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"														
30	<400>	1211														
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ser	Glu	Leu	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
	1			5				10					15			
	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
			20					25					30			
35	Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45				
	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Tyr	Asp	Ser	Glu	Thr	His	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
	50					55					60					
	Lys	Asp	Arg	Phe	Val	Phe	Ser	Val	Asp	Lys	Ser	Val	Ser	Thr	Ala	Tyr
40	65				70				75						80	
	Leu	Gln	Ile	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85				90					95			
	Ala	Arg	Gly	Asn	Trp	Asp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr
			100					105					110			
45	Val	Ser	Ser													
			115													
	<210>	1212														
	<211>	107														

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

5 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 1212

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

10 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp
20 25 30

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

15 Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr
85 90 95

20 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1213

<211> 1458

<212> ДНК

25 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 1213

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgacgtcg tgatgaccca gtcaccggca ttcctgtccg tgactcccgg agaaaaggtc 120

acgattactt gccgggcgctc caagagcatc tccaaggacc tcgcctggta ccaacagaag 180

ccggaccagg cccctaagct gttgatctac tcgggggtcca cccttcaatc gggagtgcc 240

35 tcgcggttta gcggttcggg ttctgggacc gacttcactt tcaccatctc ctactggaa 300

gccgaggatg ccgccactta ctactgtcag cagcacaaca agtatccgta caccttcgga 360

ggcggtacc aagtggagat caaggggggt ggcggtagcg gaggagggg ctccggcggc 420

ggcggtcag ggggcggagg aagccaagt cagctggtgc agtcaggcag cgaactgaag 480

aagcccggag cctccgtcaa agtgtcctgc aaagcctcgg gatacacctt cacctcctac 540

40 tggatgaact ggggtccgcca ggcacctgga caggggctgg agtggatggg aaggatcgat 600

ccctacgatt ccgaacccca ttacaatcag aagttcaagg accggtttgt gttctccgtg 660

gacaagtccg tgtccaccgc ctacctcaa attagcagcc tgaaggcgga ggatacagct 720

gtctactact gcgctcgcgg aaactgggat gactattggg gccagggaac taccgtgact 780

gtgtcctcca ccactacccc agcaccgagg ccaccacccc cggctcctac catgcctcc 840

45 cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agaccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggcttg acttcgcctg cgatatctac atttggggcc ctctggctgg tacttgctgg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140
 agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200
 ggtcggagag aggtgtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260
 gggaagccgc gcagaaagaa tccccaaagag ggctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320
 5 atggcagaag cctatagcga gattgggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380
 gacggactgt accaggggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440
 caggccctgc cgcctcgg 1458
 <210> 1214
 <211> 486
 10 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 15 полипептид"
 <400> 1214
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu
 20 20 25 30
 Ser Val Thr Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys
 35 40 45
 Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala
 50 55 60
 25 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro
 65 70 75 80
 Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile
 85 90 95
 Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His
 30 100 105 110
 Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 115 120 125
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 130 135 140
 35 Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys
 145 150 155 160
 Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
 165 170 175
 Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
 40 180 185 190
 Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr
 195 200 205
 Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Val Phe Ser Val Asp Lys Ser Val
 210 215 220
 45 Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala
 225 230 235 240
 Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 245 250 255

RU 2752918 C2

	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	
	260					265					270						
	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	
	275					280					285						
5	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	
	290					295					300						
	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	
	305					310					315					320	
	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	
10	325					330					335						
	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	
	340					345					350						
	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	
	355					360					365						
15	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	
	370					375					380						
	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	
	385					390					395					400	
	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	
20	405					410					415						
	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	
	420					425					430						
	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	
	435					440					445						
25	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	
	450					455					460						
	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	
	465					470					475					480	
	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg											
30	485																
	<210> 1215																
	<211> 263																
	<212> ПРТ																
	<213> Искусственная последовательность																
35	<220>																
	<221> источник																
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"																
	<400> 1215																
40	Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu	
	1	5					10					15					
	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Asp	Val	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Phe	Leu	
	20					25					30						
	Ser	Val	Thr	Pro	Gly	Glu	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys	
45	35					40					45						
	Ser	Ile	Ser	Lys	Asp	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Asp	Gln	Ala	
	50					55					60						
	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	

RU 2752918 C2

	65		70		75		80									
	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr	Ile
				85				90						95		
	Ser	Ser	Leu	Glu	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	His
5			100					105					110			
	Asn	Lys	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
			115					120					125			
	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
			130					135					140			
10	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ser	Glu	Leu	Lys
			145					150					155			160
	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr
				165						170					175	
	Phe	Thr	Ser	Tyr	Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly
15			180						185					190		
	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Tyr	Asp	Ser	Glu	Thr	His	Tyr
			195					200					205			
	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	Arg	Phe	Val	Phe	Ser	Val	Asp	Lys	Ser	Val
			210					215					220			
20	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Ile	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala
			225					230				235				240
	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Asn	Trp	Asp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
				245						250					255	
	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
25			260													
	<210> 1216															
	<211> 115															
	<212> ПРТ															
	<213> Искусственная последовательность															
30	<220>															
	<221> источник															
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"															
	<400> 1216															
35	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ser	Glu	Leu	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
	1			5						10				15		
	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
			20						25					30		
	Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
40			35					40					45			
	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Tyr	Asp	Ser	Glu	Thr	His	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
		50				55					60					
	Lys	Asp	Arg	Phe	Val	Phe	Ser	Val	Asp	Lys	Ser	Val	Ser	Thr	Ala	Tyr
	65			70					75					80		
45	Leu	Gln	Ile	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95		
	Ala	Arg	Gly	Asn	Trp	Asp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr
			100						105					110		

Val Ser Ser
115
<210> 1217
<211> 107
5 <212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
10 полипептид"
<400> 1217
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp
15 20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
20 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80
Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
25 100 105
<210> 1218
<211> 1458
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
30 <220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полинуклеотид"
<400> 1218
35 atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
cccgacgtgg tcatgactca gtccccggac tactcgcgg tgctgcttgg agagagagcg 120
accatcaact gtcgggcctc aaagagcatc agcaaggacc tggcctggta ccagcagaag 180
ccgggacagc cgccaaagct gctgatctac tccgggtcca ccttgcaatc tgggtgtccct 240
gaccggttct ccggttccgg gtcgggtacc gacttcacgc tactatttc gtcgctgcaa 300
40 gccgaagatg tggccgtgta ctattgcaa cagcacaaca agtacccta cacttttggc 360
ggaggcacca aggtggaat caaggggggt ggcggtagcg gaggagggg ctccggcggc 420
ggcggctcag ggggcggagg aagccaagtg cagctggtgc agtcaggcag cgaactgaag 480
aagcccgag cctccgtcaa agtgtcctgc aaagcctcgg gatacacctt cacctcctac 540
tggtatgaact ggggtccgca ggcacctgga caggggctgg agtggatggg aaggatcgat 600
45 ccctacgatt ccgaaccsa ttacaatcag aagttcaagg accggtttgt gttctccgtg 660
gacaagtccg tgtccaccgc ctacctcaa attagcagcc tgaaggcgga ggatacagct 720
gtctactact gcgctcgcgg aaactgggat gactattggg gccaggggaaac taccgtgact 780
gtgtcctcca ccactacccc agcaccgagg ccaccacccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcataacc 900
 cgggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttggggcc ctctggctgg tacttgcggg 960
 gtccctgctgc ttctactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020
 tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080
 5 tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140
 agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200
 ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260
 gggaagccgc gcagaaagaa tccccaaagag ggctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320
 atggcagaag cctatagcga gattgggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380
 10 gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440
 caggccctgc cgcctcgg 1458
 <210> 1219
 <211> 486
 <212> ПРТ
 15 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 20 <400> 1219
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu
 20 25 30
 25 Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys
 35 40 45
 Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 50 55 60
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro
 30 65 70 75 80
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
 85 90 95
 Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His
 100 105 110
 35 Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 115 120 125
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 130 135 140
 Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys
 40 145 150 155 160
 Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
 165 170 175
 Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
 180 185 190
 45 Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr
 195 200 205
 Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Val Phe Ser Val Asp Lys Ser Val
 210 215 220

RU 2752918 C2

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala
225 230 235 240
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255
5 Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270
Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285
Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
10 290 295 300
Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320
Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335
15 Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350
Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365
Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
20 370 375 380
Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400
Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415
25 Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430
Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445
Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
30 450 455 460
Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480
Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485
35 <210> 1220
<211> 263
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
40 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 1220
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
45 1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu
20 25 30
Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys

RU 2752918 C2

	35		40		45												
	Ser	Ile	Ser	Lys	Asp	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	
	50						55					60					
	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	
5	65					70					75					80	
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	
					85					90					95		
	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	His	
				100					105					110			
10	Asn	Lys	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	
				115				120					125				
	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
				130				135					140				
	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ser	Glu	Leu	Lys	
15	145					150					155				160		
	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	
					165					170					175		
	Phe	Thr	Ser	Tyr	Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	
				180					185					190			
20	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Tyr	Asp	Ser	Glu	Thr	His	Tyr	
				195				200					205				
	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	Arg	Phe	Val	Phe	Ser	Val	Asp	Lys	Ser	Val	
				210				215					220				
	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Ile	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	
25	225					230					235				240		
	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Asn	Trp	Asp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	
					245					250					255		
	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser										
				260													
30	<210>	1221															
	<211>	115															
	<212>	ПРТ															
	<213>	Искусственная последовательность															
	<220>																
35	<221>	источник															
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"															
	<400>	1221															
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ser	Glu	Leu	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	
40	1				5					10				15			
	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	
				20					25					30			
	Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	
				35				40					45				
45	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Tyr	Asp	Ser	Glu	Thr	His	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	
		50					55					60					
	Lys	Asp	Arg	Phe	Val	Phe	Ser	Val	Asp	Lys	Ser	Val	Ser	Thr	Ala	Tyr	
	65					70					75				80		

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
5 Val Ser Ser
115
<210> 1222
<211> 107
<212> ПРТ
10 <213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
15 <400> 1222
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp
20 20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala
25 65 70 75 80
Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
30 <210> 1223
<211> 1458
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
35 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полинуклеотид"
<400> 1223
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
40 cccgaggtgc agctggtgca gagcggagcc gaggtcaaga agcctggaga atccctgagg 120
atcagctgca aaggcagcgg gtataccttc acctcctact ggatgaattg ggtccgccag 180
atgcccggaa aaggcctgga gtggatggga cggattgacc cctacgactc ggaaacccat 240
tacaaccaga agttcaagga tcacgtgacc atctccgtgg acaagtccat ttccactgcg 300
tacctccagt ggtcaagcct gaaggcctcc gacactgcta tgtactactg cgcacgcgga 360
45 aactgggatg attactgggg acagggaaca accgtgactg tgtcctccgg ggggtggcgg 420
agcggaggag ggggctcccg cggcggcggc tcagggggcg gaggaagcga cgtgcagctc 480
accagtcgc cctcatttct gtcggcctca gtgggagaca gagtgaccat tacttgctcg 540
gcctccaaga gcatctccaa ggacctggcc tggatatcagc agaagccagg aaaggcgct 600

aagttgctca tctactcggg gtcgaccctg caatctggcg tgccgtcccc gttctccggt 660
 tcgggaagcg gtaccgaatt cacccttact atctcctccc tgcaaccgga ggacttcgcc 720
 acctactact gccaacagca caacaagtac ccgtacactt tcgggggtgg cacgaaggtc 780
 gaaatcaaga ccactacccc agcaccgagg ccaccacccc cggctcctac catcgctcc 840
 5 cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agaccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900
 cgggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttggggcc ctctggctgg tacttgcggg 960
 gtctgtctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020
 tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080
 tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgctgaa attcagccgc 1140
 10 agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200
 ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260
 gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320
 atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380
 gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440
 15 cagggccctgc cgcctcgg 1458
 <210> 1224
 <211> 486
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 20 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 1224
 25 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
 20 25 30
 Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
 30 35 40 45
 Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
 50 55 60
 Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
 65 70 75 80
 35 Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser
 85 90 95
 Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
 100 105 110
 Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
 40 115 120 125
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 130 135 140
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Gln Leu
 145 150 155 160
 45 Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
 165 170 175
 Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
 180 185 190

RU 2752918 C2

	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ser	Gly	Ser
			195					200					205			
	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly
		210					215					220				
5	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala
	225					230					235					240
	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	His	Asn	Lys	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly
				245						250					255	
	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro
10				260					265					270		
	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu
		275						280					285			
	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp
		290					295					300				
15	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly
	305					310					315					320
	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg
				325						330					335	
	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln
20				340					345				350			
	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu
		355						360					365			
	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala
		370					375				380					
25	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu
	385					390					395					400
	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp
				405						410					415	
	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu
30				420					425				430			
	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile
		435						440					445			
	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr
		450				455					460					
35	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met
	465					470					475					480
	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg										
				485												
	<210>	1225														
40	<211>	263														
	<212>	ПРТ														
	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
	<221>	источник														
45	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"														
	<400>	1225														
	Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu

RU 2 752 918 C2

	1				5					10					15		
	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	
				20					25					30			
	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	Ser	Leu	Arg	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	
5			35					40					45				
	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	
		50					55					60					
	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Tyr	Asp	Ser	Glu	Thr	His	
	65					70					75					80	
10	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	His	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Lys	Ser	
				85						90					95		
	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	
				100					105					110			
	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Asn	Trp	Asp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	
15			115					120					125				
	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	
		130					135					140					
	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Val	Gln	Leu	
	145					150					155					160	
20	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Phe	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	
				165						170					175		
	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys	Ser	Ile	Ser	Lys	Asp	Leu	Ala	Trp	Tyr	
				180					185					190			
	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ser	Gly	Ser	
25			195					200					205				
	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	
		210					215					220					
	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	
	225					230					235					240	
30	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	His	Asn	Lys	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	
				245						250					255		
	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys										
				260													
	<210>	1226															
35	<211>	115															
	<212>	ПРТ															
	<213>	Искусственная последовательность															
	<220>																
	<221>	источник															
40	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"															
	<400>	1226															
	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	

Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
5 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
10 115
<210> 1227
<211> 107
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
15 <220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 1227
20 Asp Val Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
25 35 40 45
Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
30 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 1228
35 <211> 1458
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
40 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полинуклеотид"
<400> 1228
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
cccagagtgac agctggtgca gagcggagcc gaggtcaaga agcctggaga atccctgagg 120
45 atcagctgca aaggcagcgg gtataccttc acctcctact ggatgaattg ggtccgccag 180
atgcccggaa aaggcctgga gtggatggga cggattgacc cctacgactc ggaaacccat 240
tacaaccaga agttcaagga tcacgtgacc atctccgtgg acaagtccat ttccactgcg 300
tacctccagt ggtcaagcct gaaggcctcc gacactgcta tgtactactg cgcacgcgga 360

aactgggatg attactgggg acagggaaca accgtgactg tgtcctccgg ggggtggcggg 420
agcggaggag ggggctccgg cggcggcggc tcagggggcg gaggaagcga agtggtgctg 480
accagtcgc ccgcaaccct ctctctgtcg ccgggagaac gcgccactct ttctgtctcg 540
gcgtccaaga gcatctcaaa ggacctcgcc tggtagcagc agaagcctgg tcaagccccg 600
5 cggctgctga tctactccgg ctccacgctg caatcaggaa tcccagccag attttccggg 660
tcggggctcg ggactgactt caccttgacc attagctcgc tggaacctga ggacttcgcc 720
gtgtattact gccagcagca caacaagtac ccgtacacct tcggaggcgg tactaaggctc 780
gagatcaaga ccactacccc agcaccgagg ccaccacccc cggctcctac catgcctcc 840
cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agaccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900
10 cggggctctg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960
gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020
tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080
tcatgccggg tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgctgaa attcagccgc 1140
agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200
15 ggctcgagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260
gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320
atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380
gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440
cagggccctgc cgcctcgg 1458
20 <210> 1229
<211> 486
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
25 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 1229
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
30 1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30
Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
35 35 40 45
Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
65 70 75 80
Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser
40 85 90 95
Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
100 105 110
Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125
45 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Val Leu
145 150 155 160

RU 2752918 C2

	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr
					165					170					175	
	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys	Ser	Ile	Ser	Lys	Asp	Leu	Ala	Trp	Tyr
				180					185					190		
5	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ser	Gly	Ser
			195					200					205			
	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly
		210					215					220				
	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala
10	225					230					235					240
	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	His	Asn	Lys	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly
				245					250					255		
	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro
			260						265					270		
15	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu
		275						280					285			
	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp
		290					295				300					
	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly
20	305					310				315					320	
	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg
				325					330					335		
	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln
			340					345				350				
25	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu
		355					360					365				
	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala
		370				375					380					
	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu
30	385				390					395						400
	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp
				405					410					415		
	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu
			420					425				430				
35	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile
		435					440					445				
	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr
		450				455					460					
	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met
40	465				470					475						480
	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg										
				485												
	<210>	1230														
	<211>	263														
45	<212>	ПРТ														
	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
	<221>	источник														

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 1230

```

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

```

<210> 1231

<211> 115

40 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

45

<400> 1231

```

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

```


Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
5 Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
10 85 90 95
Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115
15 <210> 1232
<211> 107
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
20 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 1232
Glu Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
25 1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
30 Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr
35 85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 1233
<211> 1458
40 <212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полинуклеотид"
45 <400> 1233
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
cccagagtgac agctggtgca gagcggagcc gaggtcaaga agcctggaga atccctgagg 120

	atcagctgca aaggcagcgg gtataccttc acctcctact ggatgaattg ggtccgccag	180
	atgcccggaa aaggcctgga gtggatggga cggattgacc cctacgactc ggaaacccat	240
	tacaaccaga agttcaagga tcacgtgacc atctccgtgg acaagtccat ttccactgcg	300
	tacctccagt ggtcaagcct gaaggcctcc gacactgcta tgtactactg cgcacgcgga	360
5	aactgggatg attactgggg acagggaaca accgtgactg tgcctcccg ggggtggcgg	420
	agcggaggag ggggctcccg cggcggcggc tcagggggcg gaggaagcga cgtcgtgatg	480
	accagtcac cggcattcct gtccgtgact cccggagaaa aggtcacgat tacttgccgg	540
	gcgtccaaga gcatctccaa ggacctcgcc tggtagcaac agaagccgga ccaggcccct	600
	aagctgttga tctactcggg gtccaccctt caatcgggag tgccatcgcg gtttagcgg	660
10	tcgggttctg ggaccgactt cactttcacc atctcctcac tggaagccga ggatgccgcc	720
	acttactact gtcagcagca caacaagtat ccgtacacct tcggaggcgg taccaaagt	780
	gagatcaaga ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgctcc	840
	cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agaccgcgag ctggtggggc cgtgcatacc	900
	cggggctctg acttcgcctg cgatatctac atttggggcc ctctggctgg tacttgcg	960
15	gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcgga gaagctgctg	1020
	tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt	1080
	tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc	1140
	agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt	1200
	ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc	1260
20	gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggctgtaca acgagctcca aaaggataag	1320
	atggcagaag cctatagcga gattggatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac	1380
	gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg	1440
	caggccctgc cgcctcgg	1458
	<210> 1234	
25	<211> 486	
	<212> ПРТ	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<221> источник	
30	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"	
	<400> 1234	
	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu	
	1 5 10 15	
35	His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val	
	20 25 30	
	Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr	
	35 40 45	
	Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys	
40	50 55 60	
	Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His	
	65 70 75 80	
	Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser	
	85 90 95	
45	Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr	
	100 105 110	
	Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln	
	115 120 125	

RU 2752918 C2

	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	
	130						135						140				
	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Val	Val	Met	
	145						150					155				160	
5	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Phe	Leu	Ser	Val	Thr	Pro	Gly	Glu	Lys	Val	Thr	
							165					170			175		
	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys	Ser	Ile	Ser	Lys	Asp	Leu	Ala	Trp	Tyr	
							180					185		190			
	Gln	Gln	Lys	Pro	Asp	Gln	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ser	Gly	Ser	
10							195					200		205			
	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	
	210						215					220					
	Thr	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala	
	225						230					235				240	
15	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	His	Asn	Lys	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	
							245					250			255		
	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	
							260					265			270		
	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	
20							275					280		285			
	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	
	290						295					300					
	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	
	305						310					315				320	
25	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	
							325					330			335		
	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	
							340					345		350			
	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	
30							355					360		365			
	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	
	370						375					380					
	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	
	385						390					395				400	
35	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	
							405					410			415		
	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	
							420					425		430			
	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	
40							435					440		445			
	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	
	450						455					460					
	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	
	465						470					475				480	
45	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg											
							485										

<210> 1235

<211> 263

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

5 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 1235

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

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

Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
35 40 45

15 Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser
85 90 95

20 Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
100 105 110

Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125

25 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly Glu Lys Val Thr
165 170 175

30 Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
180 185 190

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

35 Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala
225 230 235 240

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
245 250 255

40 Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
260

<210> 1236

<211> 115

<212> ПРТ

45 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический

полипептид"

<400> 1236

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

1 5 10 15

5 Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe

10 50 55 60

Lys Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

15 Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 1237

20 <211> 107

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 1237

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

30 Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

35 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala

65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr

85 90 95

40 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 1238

<211> 1458

<212> ДНК

45 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический

полинуклеотид"

<400> 1238

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
 cccgagggtgc agctggtgca gagcggagcc gaggtcaaga agcctggaga atccctgagg 120
 5 atcagctgca aaggcagcgg gtataccttc acctcctact ggatgaattg ggtccgccag 180
 atgcccggaa aaggcctgga gtggatggga cggattgacc cctacgactc ggaaacccat 240
 tacaaccaga agttcaagga tcacgtgacc atctccgtgg acaagtccat ttccactgcg 300
 tacctccagt ggtcaagcct gaaggcctcc gacactgcta tgtactactg cgcacgcgga 360
 aactgggatg attactgggg acagggaaca accgtgactg tgtcctccgg ggggtggcgg 420
 10 agcggaggag ggggctccgg cggcggcggc tcagggggcg gaggaagcga cgtggtcatg 480
 actcagtccc cggactcact cgcggtgtcg cttggagaga gagcgacat caactgtcgg 540
 gcctcaaaga gcatcagcaa ggacctggcc tggtagcagc agaagccggg acagccgcca 600
 aagctgctga tctactccgg gtccaccttg caatctggtg tccctgaccg gttctccggt 660
 tccgggtcgg gtaccgactt cacgctcact atttcgtcgc tgcaagccga agatgtggcc 720
 15 gtgtactatt gccaacagca caacaagtac ccctacactt ttggcggagg caccaagggtg 780
 gaaatcaaga ccaactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catgcctcc 840
 cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agaccgcgag ctggtggggc cgtgcatacc 900
 cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttggggcc ctctggctgg tacttgcggg 960
 gtccctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020
 20 tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080
 tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgctgaa attcagccgc 1140
 agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200
 ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260
 gggaagccgc gcagaaagaa tccccaaagag ggctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320
 25 atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380
 gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440
 caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 1239

<211> 486

30 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

35 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"

<400> 1239

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

RU 2752918 C2

	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr
				100					105					110		
	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Asn	Trp	Asp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
			115					120					125			
5	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly
		130					135					140				
	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Val	Val	Met
	145					150					155					160
	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr
10				165					170					175		
	Ile	Asn	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys	Ser	Ile	Ser	Lys	Asp	Leu	Ala	Trp	Tyr
			180						185				190			
	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ser	Gly	Ser
			195					200					205			
15	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly
		210					215					220				
	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala
	225				230						235					240
	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	His	Asn	Lys	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly
20				245					250					255		
	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro
			260					265						270		
	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu
		275					280						285			
25	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp
		290					295					300				
	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly
	305				310						315					320
	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg
30				325					330					335		
	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln
			340					345					350			
	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu
		355					360						365			
35	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala
		370					375					380				
	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu
	385				390						395					400
	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp
40				405					410					415		
	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu
			420					425					430			
	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile
		435					440						445			
45	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr
		450					455					460				
	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met
	465				470						475					480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485

<210> 1240

<211> 263

5 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

10 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 1240

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val

15 20 25 30

Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr

35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys

50 55 60

20 Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His

65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser

85 90 95

Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr

25 100 105 110

Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln

115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

130 135 140

30 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met

145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr

165 170 175

Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr

35 180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser

195 200 205

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

210 215 220

40 Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala

225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly

245 250 255

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

45 260

<210> 1241

<211> 115

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 1241

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 1242

<211> 107

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 1242

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 1243

<211> 1458

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

5

<400> 1243

10

15

20

25

30

```

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg      60
cccgacgtgc agctcaccca gtcgccctca tttctgtcgg cctcagtggg agacagagtg      120
accattactt gtcgggcctc caagagcatc tccaaggacc tggcctggta tcagcagaag      180
ccaggaaagg cgcctaagtt gctcatctac tcggggtcga ccctgcaatc tggcgtgccg      240
tcccggttct ccggttcggg aagcgggtacc gaattcaccc ttactatctc ctccctgcaa      300
ccggaggact tcgccacctc ctactgccaa cagcacaaca agtaccgta cactttcggg      360
ggtggcacga aggtcgaaat caaggggggt ggcggtagcg gaggagggg ctccggcggc      420
ggcggctcag ggggcggagg aagcggagtg cagctgggtg agagcggagc cgaggtcaag      480
aagcctggag aatccctgag gatcagctgc aaaggcagcg ggtatacctt cacctcctac      540
tggatgaatt ggggtccgca gatgcccgga aaaggcctgg agtggatggg acggattgac      600
ccctacgact cggaaaccca ttacaaccag aagttcaagg atcacgtgac catctccgtg      660
gacaagtcca tttccactgc gtacctccag tggtaagcc tgaaggcctc cgacactgct      720
atgtactact gcgcacgcgg aaactgggat gattactggg gacagggaac aaccgtgact      780
gtgtcctcca ccactacccc agcaccgagg ccaccaccc cggctcctac catcgctcc      840
cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agaccgcgag ctggtggggc cgtgcatacc      900
cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggcc ctctggctgg tacttgcggg      960
gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg     1020
tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt     1080
tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc     1140
agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt     1200
ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggacct agaaatgggc     1260
gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag     1320
atggcagaag cctatagcga gattggatat aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac     1380
gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg     1440
caggccctgc cgcctcgg

```

<210> 1244

<211> 486

<212> ПРТ

35

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

40

<400> 1244

45

```

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1           5           10          15
His Ala Ala Arg Pro Asp Val Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu
          20          25          30
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys
          35          40          45
Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
          50          55          60

```

RU 2752918 C2

	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro
	65					70					75					80
	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile
					85					90					95	
5	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	His
				100					105					110		
	Asn	Lys	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
			115					120					125			
	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
10		130					135					140				
	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys
	145					150					155					160
	Lys	Pro	Gly	Glu	Ser	Leu	Arg	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Thr
					165					170						175
15	Phe	Thr	Ser	Tyr	Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly
				180					185					190		
	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Tyr	Asp	Ser	Glu	Thr	His	Tyr
			195				200						205			
	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	His	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Lys	Ser	Ile
20		210					215					220				
	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala
	225					230					235					240
	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Asn	Trp	Asp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
				245					250					255		
25	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro
			260						265					270		
	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu
		275					280						285			
	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp
30		290					295					300				
	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly
	305				310						315					320
	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg
				325					330					335		
35	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln
			340					345					350			
	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu
		355				360					365					
	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala
40		370				375					380					
	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu
	385				390					395						400
	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp
				405					410					415		
45	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu
		420						425					430			
	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile
		435					440						445			

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460
Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480
5 Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485
<210> 1245
<211> 263
<212> ПРТ
10 <213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
15 <400> 1245
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Asp Val Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu
20 20 25 30
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys
35 40 45
Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
50 55 60
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro
25 65 70 75 80
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His
100 105 110
30 Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140
Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
35 145 150 155 160
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr
165 170 175
Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
180 185 190
40 Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr
195 200 205
Asn Gln Lys Phe Lys Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile
210 215 220
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
45 225 230 235 240
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

260

<210> 1246

<211> 115

<212> ПРТ

5 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

10 <400> 1246

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

15 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

20 65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

25 Val Ser Ser

115

<210> 1247

<211> 107

<212> ПРТ

30 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

35 <400> 1247

Asp Val Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

45 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 1248

<211> 1458

<212> ДНК

5 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

10 <400> 1248

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgg tgctgaccga gtcgcccga accctctctc tgctgccggg agaacgcgcc 120

actctttcct gtcgggcgtc caagagcatc tcaaaggacc tcgcctggta ccagcagaag 180

cctgggtcaag ccccgcggt gctgatctac tccgggtcca cgctgcaatc aggaatccca 240

15 gccagatttt ccggttcggg gtcggggact gacttcacct tgaccattag ctcgctggaa 300

cctgaggact tcgccgtgta ttactgccag cagcacaaca agtaccgta caccttcgga 360

ggcggtacta aggtcgagat caaggggggt ggcggtagcg gaggagggg ctccggcggc 420

ggcggtcag ggggcggagg aagcgaggtg cagctggtgc agagcggagc cgaggtcaag 480

aagcctggag aatccctgag gatcagctgc aaaggcagcg ggtatacctt cacctcctac 540

20 tggatgaatt ggggtccgca gatgcccga aaaggcctgg agtggtggg acggttgac 600

ccctacgact cggaaccga ttacaaccag aagttcaagg atcacgtgac catctcctg 660

gacaagtcca tttccactgc gtacctccag tgggtcaagcc tgaaggcctc cgacactgct 720

atgtactact gcgcacgcgg aaactgggat gattactggg gacagggaaac aaccgtgact 780

gtgtcctcca ccactacccc agcaccgagg ccaccacccc cggctcctac catcgctcc 840

25 cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agaccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttggggcc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

30 agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattgggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

35 caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 1249

<211> 486

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

40 <220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 1249

45 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu

20 25 30

RU 2752918 C2

	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys
		35						40					45			
	Ser	Ile	Ser	Lys	Asp	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala
		50					55					60				
5	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Ile	Pro
	65					70					75					80
	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile
					85					90					95	
	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	His
10				100					105					110		
	Asn	Lys	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
		115						120					125			
	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
		130					135					140				
15	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys
	145					150					155					160
	Lys	Pro	Gly	Glu	Ser	Leu	Arg	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Thr
					165					170					175	
	Phe	Thr	Ser	Tyr	Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly
20				180					185					190		
	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Tyr	Asp	Ser	Glu	Thr	His	Tyr
		195						200					205			
	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	His	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Lys	Ser	Ile
		210					215					220				
25	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala
	225					230					235					240
	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Asn	Trp	Asp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
				245						250					255	
	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro
30				260					265					270		
	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu
		275						280					285			
	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp
		290					295				300					
35	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly
	305					310					315					320
	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg
				325						330					335	
	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln
40				340					345					350		
	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu
		355					360						365			
	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala
		370					375					380				
45	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu
	385					390					395					400
	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp
				405						410					415	

RU 2752918 C2

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430
Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445
5 Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460
Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480
Gln Ala Leu Pro Pro Arg
10 485
<210> 1250
<211> 263
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
15 <220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 1250
20 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30
Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys
25 35 40 45
Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro
65 70 75 80
30 Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95
Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His
100 105 110
Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
35 115 120 125
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140
Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
145 150 155 160
40 Lys Pro Gly Glu Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr
165 170 175
Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
180 185 190
Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr
45 195 200 205
Asn Gln Lys Phe Lys Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile
210 215 220
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala

RU 2 752 918 C2

	225				230				235					240		
	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Asn	Trp	Asp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
					245					250					255	
	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
5				260												
	<210>	1251														
	<211>	115														
	<212>	ПРТ														
	<213>	Искусственная последовательность														
10	<220>															
	<221>	источник														
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"														
	<400>	1251														
15	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
	1				5					10					15	
	Ser	Leu	Arg	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
				20					25					30		
	Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
20			35					40					45			
	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Tyr	Asp	Ser	Glu	Thr	His	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
		50					55					60				
	Lys	Asp	His	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr
	65					70					75				80	
25	Leu	Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys
					85					90					95	
	Ala	Arg	Gly	Asn	Trp	Asp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr
				100					105					110		
	Val	Ser	Ser													
30				115												
	<210>	1252														
	<211>	107														
	<212>	ПРТ														
	<213>	Искусственная последовательность														
35	<220>															
	<221>	источник														
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"														
	<400>	1252														
40	Glu	Val	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
	1				5					10					15	
	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys	Ser	Ile	Ser	Lys	Asp
				20					25					30		
	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
45			35					40					45			
	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
		50					55					60				
	Ser	Gly														

65	70	75	80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr			
	85	90	95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			

5 100 105

<210> 1253
 <211> 1458
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

10 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"
 <400> 1253

15	atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg	60
	cccgcgtcgt tgatgaccga gtcaccggca ttctgtgccg tgactcccgg agaaaaggctc	120
	acgattacttt gccggggcgtc caagagcatc tccaaggacc tcgcctggta ccaacagaag	180
	ccggaccagg cccctaagct gttgatctac tcgggggtcca cccttcaatc gggagtgccca	240
	tcgcggttta gcggttcggg ttctgggacc gacttcactt tcaccatctc ctacttgaa	300
20	gccgaggatg ccgccactta ctactgtcag cagcacaaca agtatccgta caccttcgga	360
	ggcggtacca aagtggagat caaggggggt ggcggtagcg gaggaggggg ctccggcggc	420
	ggcggtcag ggggcggagg aagcgagggtg cagctgggtg agagcggagc cgagggtcaag	480
	aagcctggag aatccctgag gatcagctgc aaaggcagcg ggtatacctt cacctcctac	540
	tggatgaatt ggggtccgcca gatgcccga aaaggcctgg agtggtggg acggttgac	600
25	ccctacgact cggaaccga ttacaaccag aagttcaagg atcacgtgac catctccgtg	660
	gacaagtcca tttccactgc gtacctccag tggtaagcc tgaaggcctc cgacactgct	720
	atgtactact gcgcacgcgg aaactgggat gattactggg gacagggaac aaccgtgact	780
	gtgtcctcca ccactacccc agcaccgagg ccaccacccc cggctcctac catgcctcc	840
	cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agaccgcag ctggtggggc cgtgcatacc	900
30	cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttggggcc ctctggctgg tacttgcggg	960
	gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg	1020
	tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt	1080
	tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc	1140
	agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt	1200
35	ggtcggagag aggagtagca cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc	1260
	gggaagccgc gcagaaagaa tcccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag	1320
	atggcagaag cctatagcga gattgggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac	1380
	gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg	1440
	caggccctgc cgcctcgg	1458

40 <210> 1254
 <211> 486
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"
 <400> 1254

45

RU 2752918 C2

	Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu
	1				5					10					15	
	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Asp	Val	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Phe	Leu
				20					25					30		
5	Ser	Val	Thr	Pro	Gly	Glu	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys
			35					40					45			
	Ser	Ile	Ser	Lys	Asp	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Asp	Gln	Ala
		50					55					60				
	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro
10	65					70					75					80
	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr	Ile
				85						90					95	
	Ser	Ser	Leu	Glu	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	His
				100					105					110		
15	Asn	Lys	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
			115					120					125			
	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
		130					135					140				
	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys
20	145					150					155					160
	Lys	Pro	Gly	Glu	Ser	Leu	Arg	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Thr
					165					170					175	
	Phe	Thr	Ser	Tyr	Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly
				180					185					190		
25	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Tyr	Asp	Ser	Glu	Thr	His	Tyr
			195					200					205			
	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	His	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Lys	Ser	Ile
		210					215					220				
	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala
30	225					230					235					240
	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Asn	Trp	Asp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
				245						250					255	
	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro
				260					265					270		
35	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu
			275						280				285			
	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp
		290					295					300				
	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly
40	305					310					315					320
	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg
				325						330				335		
	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln
				340					345					350		
45	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu
			355					360					365			
	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala
		370					375					380				

RU 2752918 C2

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400
Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415
5 Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430
Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445
Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
10 450 455 460
Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480
Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485
15 <210> 1255
<211> 263
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
20 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 1255
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
25 1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu
20 25 30
Ser Val Thr Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys
35 40 45
30 Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala
50 55 60
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro
65 70 75 80
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile
35 85 90 95
Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His
100 105 110
Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125
40 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140
Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
145 150 155 160
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr
45 165 170 175
Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
180 185 190
Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr

195 200 205
Asn Gln Lys Phe Lys Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile
210 215 220
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
5 225 230 235 240
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
260
10 <210> 1256
<211> 115
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
15 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 1256
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
20 1 5 10 15
Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
25 Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
30 85 90 95
Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115
35 <210> 1257
<211> 107
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
40 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 1257
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly
45 1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile

RU 2752918 C2

	35	40	45	
	Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
	50	55	60	
	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala			
5	65	70	75	80
	Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr			
	85	90	95	
	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
	100	105		
10	<210> 1258			
	<211> 1458			
	<212> ДНК			
	<213> Искусственная последовательность			
	<220>			
15	<221> источник			
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"			
	<400> 1258			
	atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg	60		
20	cccgacgtgg tcatgactca gtccccggac tactcgcggg tgcgcttgg agagagagcg	120		
	accatcaact gtcgggcctc aaagagcatc agcaaggacc tggcctggta ccagcagaag	180		
	ccgggacagc cgccaaagct gctgatctac tccgggtcca ccttgcaatc tgggtgtccct	240		
	gaccggttct ccggttccgg gtcgggtacc gacttcacgc tactatttc gtcgctgcaa	300		
	gccgaagatg tggccgtgta ctattgccaa cagcacaaca agtacccta cacttttggc	360		
25	ggaggcacca aggtggaaat caaggggggt ggcggtagcg gaggggggg ctccggcggc	420		
	ggcggtctcag ggggcgaggg aagcgagggtg cagctgggtgc agagcggagc cgagggtcaag	480		
	aagcctggag aatccctgag gatcagctgc aaaggcagcg ggtatacctt cacctcctac	540		
	tggatgaatt ggggtccgcca gatgcccggg aaaggcctgg agtggtggg acggattgac	600		
	ccctacgact cggaacccca ttacaaccag aagttcaagg atcacgtgac catctccgtg	660		
30	gacaagtcca ttccactgc gtacctccag tgggtcaagcc tgaaggcctc cgacactgct	720		
	atgtactact gcgcacgcgg aaactgggat gattactggg gacagggaac aaccgtgact	780		
	gtgtcctcca ccactacccc agcaccgagg ccaccacccc cggctcctac catgcctcc	840		
	cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agaccgcgag ctggtggggc cgtgcatacc	900		
	cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttggggcc ctctggctgg tacttgcggg	960		
35	gtcctgctgc ttctactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg	1020		
	tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt	1080		
	tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgctgaa attcagccgc	1140		
	agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt	1200		
	ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc	1260		
40	gggaagccgc gcagaaagaa tccccaaagag ggctgtaca acgagctcca aaaggataag	1320		
	atggcagaag cctatagcga gattgggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac	1380		
	gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg	1440		
	caggccctgc cgcctcgg	1458		
	<210> 1259			
45	<211> 486			
	<212> ПРТ			
	<213> Искусственная последовательность			
	<220>			

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 1259

```

5 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
  1           5           10           15
His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu
  20           25           30
Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys
10 35           40           45
Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
  50           55           60
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro
65           70           75           80
15 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
  85           90           95
Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His
  100          105          110
Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
20 115          120          125
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
  130          135          140
Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
145          150          155          160
25 Lys Pro Gly Glu Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr
  165          170          175
Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
  180          185          190
Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr
30 195          200          205
Asn Gln Lys Phe Lys Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile
  210          215          220
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
225          230          235          240
35 Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
  245          250          255
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
  260          265          270
Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
40 275          280          285
Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
  290          295          300
Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305          310          315          320
45 Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
  325          330          335
Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
  340          345          350

```

RU 2752918 C2

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365
Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380
5 Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400
Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415
Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
10 420 425 430
Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445
Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460
15 Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480
Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485
<210> 1260
20 <211> 263
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 1260
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
30 His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu
20 25 30
Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys
35 40 45
Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
35 50 55 60
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro
65 70 75 80
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95
40 Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His
100 105 110
Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
45 130 135 140
Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
145 150 155 160
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr

165 170 175
 Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
 180 185 190
 Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr
 5 195 200 205
 Asn Gln Lys Phe Lys Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile
 210 215 220
 Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
 225 230 235 240
 10 Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 245 250 255
 Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 260
 <210> 1261
 15 <211> 115
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 20 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 1261
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 25 Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
 30 50 55 60
 Lys Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 35 Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115
 <210> 1262
 40 <211> 107
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 45 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 1262
 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

	1	5	10	15												
	Glu	Arg	Ala	Thr	Ile	Asn	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys	Ser	Ile	Ser	Lys	Asp
		20						25					30			
	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
5		35					40					45				
	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly
		50				55					60					
	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala
	65				70					75					80	
10	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	His	Asn	Lys	Tyr	Pro	Tyr
			85						90				95			
	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys					
		100						105								
	<210> 1263															
15	<211> 1458															
	<212> ДНК															
	<213> Искусственная последовательность															
	<220>															
	<221> источник															
20	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"															
	<400> 1263															
	atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg		60								
	cccgaagtgc	agctcgtcga	gagcggaggg	ggactgggtg	agcccggagg	aagcctgagg		120								
25	ctgtcctgcg	ctgcctccgg	ctacaccttc	acctcctact	ggatgaactg	ggtcagacag		180								
	gcacctggaa	agggactggg	ctgggtgtcg	cgcattgacc	cctacgactc	cgaaacccat		240								
	tacaatcaga	aattcaagga	ccgcttcacc	atctccgtgg	acaaagccaa	gagcaccgcg		300								
	tacctccaaa	tgaactccct	gcgcgctgag	gatacagcag	tgtactattg	cgcccgggga		360								
	aactgggatg	attactgggg	ccagggaact	actgtgactg	tgtcatccgg	gggtggcggt		420								
30	agcggaggag	ggggctccgg	cggcggcggc	tcagggggcg	gaggaagcga	cgtgcagctc		480								
	accagtcgc	cctcatttct	gtcggcctca	gtgggagaca	gagtgaccat	tacttgtcgg		540								
	gcctccaaga	gcatctccaa	ggacctggcc	tggtatcagc	agaagccagg	aaaggcgcct		600								
	aagttgctca	tctactcggg	gtcgaccctg	caatctggcg	tgccgtcccg	gttctccggt		660								
	tcgggaagcg	gtaccgaatt	cacccttact	atctcctccc	tgcaaccgga	ggacttcgcc		720								
35	acctactact	gccaacagca	caacaagtac	ccgtacactt	tcgggggtgg	cacgaaggtc		780								
	gaaatcaaga	ccactacccc	agcaccgagg	ccaccacccc	cggctcctac	catcgctccc		840								
	cagcctctgt	ccctgcgtcc	ggaggcatgt	agaccgcgag	ctggtggggc	cgtgcatacc		900								
	cggggtcttg	acttcgcctg	cgatatctac	atttggggcc	ctctggctgg	tacttgcggg		960								
	gtcctgctgc	tttcaactcg	gatcactctt	tactgtaagc	gcggtcggaa	gaagctgctg		1020								
40	tacatcttta	agcaaccctt	catgaggcct	gtgcagacta	ctcaagagga	ggacggctgt		1080								
	tcatgccggt	tcccagagga	ggaggaaggc	ggctgcgaac	tgcgctgtaa	attcagccgc		1140								
	agcgcagatg	ctccagccta	caagcagggg	cagaaccagc	tctacaacga	actcaatctt		1200								
	ggtcggagag	aggagtacga	cgtgctggac	aagcggagag	gacgggaccc	agaaatgggc		1260								
	gggaagccgc	gcagaaagaa	tccccaagag	ggcctgtaca	acgagctcca	aaaggataag		1320								
45	atggcagaag	cctatagcga	gattggatat	aaaggggaac	gcagaagagg	caaaggccac		1380								
	gacggactgt	accagggact	cagcaccgcc	accaaggaca	cctatgacgc	tcttcacatg		1440								
	caggccctgc	cgccctcg						1458								
	<210> 1264															

<211> 486

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

5 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 1264

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

RU 2752918 C2

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335
Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350
5 Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365
Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380
Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
10 385 390 395 400
Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415
Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430
15 Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445
Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460
Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
20 465 470 475 480
Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485
<210> 1265
<211> 263
25 <212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
30 полипептид"
<400> 1265
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
35 20 25 30
Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr
35 40 45
Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60
40 Gly Leu Val Trp Val Ser Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
65 70 75 80
Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ala
85 90 95
Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
45 100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

RU 2752918 C2

130 135 140
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Gln Leu
 145 150 155 160
 Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
 5 165 170 175
 Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
 180 185 190
 Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
 195 200 205
 10 Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 210 215 220
 Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
 225 230 235 240
 Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
 15 245 250 255
 Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 260
 <210> 1266
 <211> 115
 20 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 25 полипептид"
 <400> 1266
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 30 20 25 30
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Val
 35 40 45
 Ser Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 35 Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ala Lys Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
 40 100 105 110
 Val Ser Ser
 115
 <210> 1267
 <211> 107
 45 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 1267

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

<210> 1268

<211> 1458

20 <212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

25

<400> 1268

atggccctcc	ctgtcaccgc	cctgctgctt	ccgctggctc	ttctgctcca	cgccgctcgg	60	
cccgaagtgc	agctcgtcga	gagcggagg	ggactgggtg	agcccggagg	aagcctgagg	120	
ctgtcctg	ctgcctccg	ctacaccttc	acctcctact	ggatgaactg	ggtcagacag	180	
30	gcacctggaa	agggactggt	ctgggtgtcg	cgcattgacc	cctacgactc	cgaaacccat	240
tacaatcaga	aattcaagga	ccgcttcacc	atctccgtgg	acaaagccaa	gagcaccgcg	300	
tacctccaaa	tgaactccct	gcgcgctgag	gatacagcag	tgtactattg	cgcccgggga	360	
aactgggatg	attactgggg	ccagggaact	actgtgactg	tgtcatccgg	gggtggcggt	420	
agcggaggag	ggggctccg	cggcggcggc	tcagggggcg	gaggaagcga	agtgggtgctg	480	
35	accagtcgc	ccgcaaccct	ctctctgtcg	ccgggagaac	gcgccactct	ttcctgtcgg	540
gcgtccaaga	gcatctcaaa	ggacctcgcc	tggtaccagc	agaagcctgg	tcaagccccg	600	
cggtctgtga	tctactccg	ctccacgctg	caatcaggaa	tcccagccag	attttccggt	660	
tcggggctcg	ggactgactt	caccttgacc	attagctcgc	tggaacctga	ggacttcgcc	720	
gtgtattact	gccagcagca	caacaagtac	ccgtacacct	tcggaggcgg	tactaaggctc	780	
40	gagatcaaga	ccactacccc	agcaccgagg	ccaccacccc	cggctcctac	catcgcctcc	840
cagcctctgt	ccctgcgtcc	ggaggcatgt	agaccgcgag	ctgggtggggc	cgtgcatacc	900	
cggggtcttg	acttcgcctg	cgatatctac	atttggggcc	ctctggctgg	tacttgcggg	960	
gtcctgctgc	tttctactcg	gatcactctt	tactgtaagc	gcggctcgga	gaagctgctg	1020	
tacatcttta	agcaaccctt	catgaggcct	gtgcagacta	ctcaagagga	ggacggctgt	1080	
45	tcatgccggt	tcccagagga	ggaggaaggc	ggctgcgaac	tgcgctgtaa	attcagccgc	1140
agcgcagatg	ctccagccta	caagcagggg	cagaaccagc	tctacaacga	actcaatctt	1200	
ggtcggagag	aggagtacga	cgtgctggac	aagcggagag	gacgggaccc	agaaatgggc	1260	
gggaagccgc	gcagaaagaa	tccccaagag	ggcctgtaca	acgagctcca	aaaggataag	1320	

atggcagaag cctatagcga gattgggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380
gacggactgt accaggggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440
caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 1269

5 <211> 486

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

10 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 1269

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

15 His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu

20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr

35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

20 50 55 60

Gly Leu Val Trp Val Ser Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His

65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ala

85 90 95

25 Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln

115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

30 130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Val Leu

145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr

165 170 175

35 Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr

180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser

195 200 205

Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

40 210 215 220

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala

225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly

245 250 255

45 Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro

260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu

275 280 285

RU 2752918 C2

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300
Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320
5 Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335
Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350
Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
10 355 360 365
Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380
Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400
15 Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415
Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430
Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
20 435 440 445
Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460
Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480
25 Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485
<210> 1270
<211> 263
<212> ПРТ
30 <213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
35 <400> 1270
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30
40 Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr
35 40 45
Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60
Gly Leu Val Trp Val Ser Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
45 65 70 75 80
Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ala
85 90 95
Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr

RU 2752918 C2

	100		105		110														
	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Asn	Trp	Asp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln			
			115					120					125						
	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly			
5			130				135						140						
	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Val	Leu			
	145					150				155						160			
	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr			
					165					170					175				
10	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys	Ser	Ile	Ser	Lys	Asp	Leu	Ala	Trp	Tyr			
				180					185				190						
	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ser	Gly	Ser			
			195					200					205						
	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly			
15		210					215					220							
	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala			
	225				230					235						240			
	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	His	Asn	Lys	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly			
				245					250					255					
20	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys												
				260															
	<210>	1271																	
	<211>	115																	
	<212>	ПРТ																	
25	<213>	Искусственная последовательность																	
	<220>																		
	<221>	источник																	
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"																	
30	<400>	1271																	
	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly			
	1			5					10				15						
	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr			
			20					25				30							
35	Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Val	Trp	Val			
		35				40						45							
	Ser	Arg	Ile	Asp	Pro	Tyr	Asp	Ser	Glu	Thr	His	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe			
	50				55				60										
	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Lys	Ala	Lys	Ser	Thr	Ala	Tyr			
40	65				70				75						80				
	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys			
				85				90				95							
	Ala	Arg	Gly	Asn	Trp	Asp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr			
			100					105				110							
45	Val	Ser	Ser																
		115																	
	<210>	1272																	
	<211>	107																	

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

5 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 1272

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

10 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp
20 25 30

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

Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
15 50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr
85 90 95

20 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1273

<211> 1458

<212> ДНК

25 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

30 <400> 1273

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agctcgtcga gagcggaggg ggactgggtgc agcccggagg aagcctgagg 120

ctgtcctgcg ctgcctccgg ctacaccttc acctcctact ggatgaactg ggtcagacag 180

gcacctggaa agggactggg ctgggtgtcg cgcattgacc cctacgactc cgaaacccat 240

35 tacaatcaga aattcaagga ccgcttcacc atctccgtgg acaaagccaa gagcaccgcg 300

tacctccaaa tgaactccct gcgcgctgag gatacagcag tgtactattg cgcccgggga 360

aactgggatg attactgggg ccagggaact actgtgactg tgtcatccgg ggggtggcgg 420

agcggaggag ggggctccgg cggcggcggc tcagggggcg gaggaagcga cgtcgtgatg 480

accagtcac cggcattcct gtccgtgact cccggagaaa aggtcacgat tacttgccgg 540

40 gcgtccaaga gcatctccaa ggacctcgcc tggtagcaac agaagccgga ccaggcccct 600

aagctgttga tctactcggg gtccaccctt caatcgggag tgccatcgcg gtttagcgg 660

tcgggttctg ggaccgactt cactttcacc atctcctcac tggaagccga ggatgccgcc 720

acttactact gtcagcagca caacaagtat ccgtacacct tcggaggcgg taccaaagt 780

gagatcaaga ccactacccc agcaccgagg ccaccacccc cggctcctac catcgccctc 840

45 cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agaccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttggggcc ctctggctgg tacttgccgg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140
 agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200
 ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260
 gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320
 5 atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380
 gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440
 caggccctgc cgcctcgg 1458
 <210> 1274
 <211> 486
 10 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 15 полипептид"
 <400> 1274
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
 20 20 25 30
 Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr
 35 40 45
 Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
 50 55 60
 25 Gly Leu Val Trp Val Ser Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
 65 70 75 80
 Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ala
 85 90 95
 Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
 30 100 105 110
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
 115 120 125
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 130 135 140
 35 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met
 145 150 155 160
 Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly Glu Lys Val Thr
 165 170 175
 Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
 40 180 185 190
 Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
 195 200 205
 Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 210 215 220
 45 Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala
 225 230 235 240
 Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
 245 250 255

RU 2752918 C2

	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro
				260					265					270		
	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu
			275					280					285			
5	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp
		290					295				300					
	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly
	305					310					315					320
	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg
10					325					330					335	
	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln
				340					345					350		
	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu
			355					360					365			
15	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala
		370					375					380				
	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu
	385					390					395					400
	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp
20				405					410					415		
	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu
				420					425				430			
	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile
		435					440					445				
25	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr
		450					455					460				
	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met
	465					470					475					480
	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg										
30					485											
	<210> 1275															
	<211> 263															
	<212> ПРТ															
	<213> Искусственная последовательность															
35	<220>															
	<221> источник															
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"															
	<400> 1275															
40	Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu
	1				5					10				15		
	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu
			20					25					30			
	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Tyr
45			35					40					45			
	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys
		50					55				60					
	Gly	Leu	Val	Trp	Val	Ser	Arg	Ile	Asp	Pro	Tyr	Asp	Ser	Glu	Thr	His

RU 2752918 C2

	65				70					75				80
	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Val	Asp
					85					90				95
	Lys	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu
5				100				105					110	
	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Asn	Trp	Asp	Asp	Tyr	Trp
			115					120					125	
	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
			130					135					140	
10	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Val
	145						150				155			160
	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Phe	Leu	Ser	Val	Thr	Pro	Gly	Glu	Lys
				165						170				175
	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys	Ser	Ile	Ser	Lys	Asp	Leu	Ala
15				180					185				190	
	Gln	Gln	Lys	Pro	Asp	Gln	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ser
			195					200					205	
	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly
			210					215				220		
20	Thr	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Ala	Glu	Asp
	225						230				235			240
	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	His	Asn	Lys	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe
				245						250				255
	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys							
25				260										
	<210> 1276													
	<211> 115													
	<212> ПРТ													
	<213> Искусственная последовательность													
30	<220>													
	<221> источник													
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"													
	<400> 1276													
35	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro
	1				5					10				15
	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr
				20					25				30	
	Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Val
40				35				40					45	
	Ser	Arg	Ile	Asp	Pro	Tyr	Asp	Ser	Glu	Thr	His	Tyr	Asn	Gln
			50				55				60			
	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Lys	Ala	Lys	Ser	Thr
	65					70				75				80
45	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
				85					90				95	
	Ala	Arg	Gly	Asn	Trp	Asp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr
				100					105				110	

Val Ser Ser
115
<210> 1277
<211> 107
5 <212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
10 полипептид"
<400> 1277
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp
15 20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
20 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80
Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
25 100 105
<210> 1278
<211> 1458
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
30 <220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полинуклеотид"
<400> 1278
35 atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
cccgaagtgc agctcgtcga gagcggagg ggactggtgc agcccggagg aagcctgagg 120
ctgtcctgcg ctgcctccgg ctacaccttc acctctact ggatgaactg ggtcagacag 180
gcacctggaa agggactggt ctgggtgtcg cgcattgacc cctacgactc cgaaacccat 240
tacaatcaga aattcaagga ccgcttcacc atctccgtgg acaaagccaa gagcaccgcg 300
40 tacctccaaa tgaactccct gcgcgctgag gatacagcag tgtactattg cgcccgggga 360
aactgggatg attactgggg ccagggaact actgtgactg tgtcatccgg ggggtggcgg 420
agcggaggag ggggctccgg cggcggcggc tcagggggcg gaggaagcga cgtggtcatg 480
actcagtccc cggactcact cgcggtgtcg cttggagaga gagcgacct caactgtcgg 540
gcctcaaaga gcatcagcaa ggacctggcc tggtagcagc agaagccggg acagccgcca 600
45 aagctgctga tctactccgg gtccaccttg caatctggtg tccctgaccg gttctccggt 660
tccgggtcgg gtaccgactt cacgctcact atttcgtcgc tgcaagccga agatgtggcc 720
gtgtactatt gccaacagca caacaagtac ccctacactt ttggcggagg caccaaggtg 780
gaaatcaaga ccactacccc agcaccgagg ccaccacccc cggctcctac catcgctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcataacc 900
 cgggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttggggcc ctctggctgg tacttgcggg 960
 gtccctgctgc ttctactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020
 tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080
 5 tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140
 agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200
 ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260
 gggaagccgc gcagaaagaa tcccccaagag ggctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320
 atggcagaag cctatagcga gattgggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380
 10 gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440
 caggccctgc cgcctcgg 1458
 <210> 1279
 <211> 486
 <212> ПРТ
 15 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 20 <400> 1279
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
 20 25 30
 25 Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr
 35 40 45
 Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
 50 55 60
 Gly Leu Val Trp Val Ser Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
 30 65 70 75 80
 Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ala
 85 90 95
 Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
 100 105 110
 35 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
 115 120 125
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 130 135 140
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met
 40 145 150 155 160
 Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr
 165 170 175
 Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
 180 185 190
 45 Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
 195 200 205
 Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 210 215 220

RU 2752918 C2

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala
 225 230 235 240
 Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
 245 250 255
 5 Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
 260 265 270
 Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
 275 280 285
 Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
 10 290 295 300
 Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
 305 310 315 320
 Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
 325 330 335
 15 Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
 340 345 350
 Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
 355 360 365
 Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
 20 370 375 380
 Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
 385 390 395 400
 Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
 405 410 415
 25 Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
 420 425 430
 Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
 435 440 445
 Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
 30 450 455 460
 Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
 465 470 475 480
 Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 485
 35 <210> 1280
 <211> 263
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 40 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 1280
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 45 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
 20 25 30
 Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr

RU 2752918 C2

	35		40		45												
	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	
	50						55					60					
	Gly	Leu	Val	Trp	Val	Ser	Arg	Ile	Asp	Pro	Tyr	Asp	Ser	Glu	Thr	His	
5	65					70				75					80		
	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Lys	Ala	
				85					90					95			
	Lys	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	
			100					105					110				
10	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Asn	Trp	Asp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	
		115						120				125					
	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	
	130					135				140							
	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Val	Val	Met	
15	145				150				155					160			
	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	
				165				170					175				
	Ile	Asn	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys	Ser	Ile	Ser	Lys	Asp	Leu	Ala	Trp	Tyr	
			180					185				190					
20	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ser	Gly	Ser	
		195					200					205					
	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	
	210					215				220							
	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	
25	225				230				235					240			
	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	His	Asn	Lys	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	
				245				250					255				
	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys										
			260														
30	<210>	1281															
	<211>	115															
	<212>	ПРТ															
	<213>	Искусственная последовательность															
	<220>																
35	<221>	источник															
	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"															
	<400>	1281															
	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	
40	1			5				10				15					
	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	
			20					25				30					
	Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Val	Trp	Val	
		35					40					45					
45	Ser	Arg	Ile	Asp	Pro	Tyr	Asp	Ser	Glu	Thr	His	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	
	50					55					60						
	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Lys	Ala	Lys	Ser	Thr	Ala	Tyr	
	65				70					75					80		

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
5 Val Ser Ser
115
<210> 1282
<211> 107
<212> ПРТ
10 <213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
15 <400> 1282
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp
20 20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala
25 65 70 75 80
Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
30 <210> 1283
<211> 1458
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
35 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полинуклеотид"
<400> 1283
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
40 cccgacgtgc agctcaccga gtcgccctca tttctgtcgg cctcagtggg agacagagtg 120
accattactt gtcgggcctc caagagcatc tccaaggacc tggcctggta tcagcagaag 180
ccaggaaagg cgcctaagtt gctcatctac tcggggtcga ccctgcaatc tggcgtgccg 240
tcccgtttct ccggttcggg aagcgggtacc gaattcaccc ttactatctc ctccctgcaa 300
ccggaggact tcgccacctt ctactgccaa cagcacaaca agtaccgta cactttcggg 360
45 ggtggcacga aggtcgaaat caaggggggt ggcggtagcg gaggggggg ctccggcggc 420
ggcggtctcag ggggcgaggg aagcgaagtg cagctcgtcg agagcggagg gggactggtg 480
cagcccggag gaagcctgag gctgtcctgc gctgcctccg gctacacctt cacctcctac 540
tggtatgaact gggtcagaca ggcacctgga aagggactgg tctgggtgtc gcgcattgac 600

ccctacgact ccgaaaccca ttacaatcag aaattcaagg accgcttcac catctccgtg 660
gacaaagcca agagcaccgc gtacctcaa atgaactccc tgcgcgctga ggatacagca 720
gtgtactatt gcgcccgggg aaactgggat gattactggg gccagggaac tactgtgact 780
gtgtcatcca ccactacccc agcaccgagg ccaccacccc cggctcctac catcgcctcc 840
5 cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agaccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900
cgggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttggggcc ctctggctgg tacttgcggg 960
gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020
tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080
tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140
10 agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200
ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260
gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320
atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380
gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440
15 caggccctgc cgcctcgg 1458
<210> 1284
<211> 486
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
20 <220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 1284
25 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Asp Val Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu
20 25 30
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys
30 35 40 45
Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
50 55 60
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro
65 70 75 80
35 Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His
100 105 110
Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
40 115 120 125
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140
Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
145 150 155 160
45 Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr
165 170 175
Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
180 185 190

RU 2752918 C2

	Leu	Val	Trp	Val	Ser	Arg	Ile	Asp	Pro	Tyr	Asp	Ser	Glu	Thr	His	Tyr
								195								200
	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Lys	Ala	Lys
																210
5	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala
																225
	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Asn	Trp	Asp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
																245
	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro
10																260
	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu
																275
	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp
																290
15	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly
																305
	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg
																325
	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln
20																340
	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu
																355
	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala
																370
25	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu
																385
	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp
																405
	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu
30																420
	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile
																435
	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr
																450
35	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met
																465
	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg										
																485
	<210> 1285															
40	<211> 263															
	<212> ПРТ															
	<213> Искусственная последовательность															
	<220>															
	<221> источник															
45	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"															
	<400> 1285															
	Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu

RU 2752918 C2

	1		5		10		15									
	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Asp	Val	Gln	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Phe	Leu
			20				25						30			
	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys
5			35				40					45				
	Ser	Ile	Ser	Lys	Asp	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala
		50				55					60					
	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro
	65				70					75					80	
10	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile
			85				90						95			
	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	His
			100				105						110			
	Asn	Lys	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
15			115				120					125				
	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
		130				135					140					
	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val
	145				150					155					160	
20	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr
			165				170							175		
	Phe	Thr	Ser	Tyr	Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly
			180				185						190			
	Leu	Val	Trp	Val	Ser	Arg	Ile	Asp	Pro	Tyr	Asp	Ser	Glu	Thr	His	Tyr
25			195				200					205				
	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Lys	Ala	Lys
		210				215					220					
	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala
	225				230					235					240	
30	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Asn	Trp	Asp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
			245				250							255		
	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
			260													
	<210>	1286														
35	<211>	115														
	<212>	ПРТ														
	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
	<221>	источник														
40	<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"														
	<400>	1286														
	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
	1			5				10					15			
45	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
		20				25							30			
	Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Val	Trp	Val
		35				40							45			

RU 2752918 C2

Ser Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ala Lys Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
5 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
10 115
<210> 1287
<211> 107
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
15 <220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 1287
20 Asp Val Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
25 35 40 45
Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
30 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 1288
35 <211> 1458
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
40 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полинуклеотид"
<400> 1288
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
cccgaagtgg tgctgaccca gtcgcccgc accctctctc tgctgccggg agaacgcgcc 120
45 actctttcct gtcgggcgtc caagagcatc tcaaaggacc tcgcctggta ccagcagaag 180
cctggtcaag ccccgcggtc gctgatctac tccggctcca cgctgcaatc aggaatccca 240
gccagatttt ccggttcggg gtcggggact gacttcacct tgaccattag ctgctggaa 300
cctgaggact tcgccgtgta ttactgccag cagcacaaca agtaccgta caccttcgga 360

	ggcgggtacta aggtcgcgat caagggggggt ggcggtagcg gaggaggggg ctccggcggc	420
	ggcgggctcag ggggscggagg aagcgaagtg cagctcgtcg agagcggagg gggactgggtg	480
	cagcccggag gaagcctgag gctgtcctgc gctgcctccg gctacacctt cacctcctac	540
	tggatgaact ggggtcagaca ggcacctgga aagggactgg tctgggtgtc gcgcattgac	600
5	ccctacgact ccgaaaccca ttacaatcag aaattcaagg accgcttcac catctccgtg	660
	gacaaagcca agagcaccgc gtacctccaa atgaactccc tgcgcgctga ggatacagca	720
	gtgtactatt gcgcccgggg aaactgggat gattactggg gccagggaac tactgtgact	780
	gtgtcatcca ccactacccc agcaccgagg ccaccacccc cggctcctac catgcctcc	840
	cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agaccgcgag ctggtggggc cgtgcatacc	900
10	cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg	960
	gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg	1020
	tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt	1080
	tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc	1140
	agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt	1200
15	ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc	1260
	gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggctgtaca acgagctcca aaaggataag	1320
	atggcagaag cctatagcga gattggatat aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac	1380
	gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg	1440
	caggccctgc cgcctcgg	1458
20	<210> 1289	
	<211> 486	
	<212> ПРТ	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
25	<221> источник	
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"	
	<400> 1289	
	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu	
30	1 5 10 15	
	His Ala Ala Arg Pro Glu Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu	
	20 25 30	
	Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys	
	35 40 45	
35	Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala	
	50 55 60	
	Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro	
	65 70 75 80	
	Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile	
40	85 90 95	
	Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His	
	100 105 110	
	Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
	115 120 125	
45	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly	
	130 135 140	
	Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val	
	145 150 155 160	

RU 2752918 C2

	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr
					165					170					175	
	Phe	Thr	Ser	Tyr	Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly
				180					185					190		
5	Leu	Val	Trp	Val	Ser	Arg	Ile	Asp	Pro	Tyr	Asp	Ser	Glu	Thr	His	Tyr
				195				200					205			
	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Lys	Ala	Lys
		210					215					220				
	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala
10	225					230					235					240
	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Asn	Trp	Asp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
				245						250				255		
	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro
				260					265					270		
15	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu
		275					280						285			
	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp
		290					295				300					
	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly
20	305					310				315					320	
	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg
				325						330				335		
	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln
				340					345				350			
25	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu
			355				360						365			
	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala
		370					375					380				
	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu
30	385					390					395					400
	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp
				405						410				415		
	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu
				420					425				430			
35	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile
		435						440					445			
	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr
		450					455					460				
	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met
40	465					470					475					480
	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg										
					485											
	<210>	1290														
	<211>	263														
45	<212>	ПРТ														
	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
	<221>	источник														

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 1290

```

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

```

<210> 1291

<211> 115

40 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

45

<400> 1291

```

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

```

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Val
35 40 45
5 Ser Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ala Lys Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
10 85 90 95
Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115
15 <210> 1292
<211> 107
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
20 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 1292
Glu Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
25 1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
30 Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr
35 85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 1293
<211> 1458
40 <212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
45 полинуклеотид"
<400> 1293
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
cccgcgtcg tgatgaccga gtcaccggca ttcctgtccg tgactcccgg agaaaaggtc 120

	acgattactt gccgggcgtc caagagcatc tccaaggacc tcgcctggta ccaacagaag	180
	ccggaccagg cccctaagct gttgatctac tcgggggtcca cccttcaatc gggagtgcc	240
	tcgcggttta gcggttcggg ttctgggacc gacttcactt tcaccatctc ctactggaa	300
	gccgaggatg ccgccactta ctactgtcag cagcacaaca agtatccgta caccttcgga	360
5	ggcggtagca aagtggagat caaggggggt ggcggtagcg gaggggggg ctccggcggc	420
	ggcgggtcag gggggcgagg aagcgaagtg cagctcgtcg agagcggagg gggactggtg	480
	cagcccggag gaagcctgag gctgtcctgc gctgcctccg gctacacctt cacctcctac	540
	tggatgaact ggggtcagaca ggcacctgga aagggactgg tctgggtgtc gcgcattgac	600
	ccctacgact ccgaaaccca ttacaatcag aaattcaagg accgcttcac catctccgtg	660
10	gacaaagcca agagcaccgc gtacctccaa atgaactccc tgcgcgctga ggatacagca	720
	gtgtactatt gcgcccgggg aaactgggat gattactggg gccagggaac tactgtgact	780
	gtgtcatcca ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catgcctcc	840
	cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agaccgcag ctggtggggc cgtgcatacc	900
	cggggctctg acttcgcctg cgatatctac atttggggcc ctctggctgg tacttgcggg	960
15	gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcgga gaagctgctg	1020
	tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt	1080
	tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc	1140
	agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt	1200
	ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc	1260
20	gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggctgtaca acgagctcca aaaggataag	1320
	atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac	1380
	gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg	1440
	caggccctgc cgcctcgg	1458
	<210> 1294	
25	<211> 486	
	<212> ПРТ	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<221> источник	
30	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"	
	<400> 1294	
	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu	
	1 5 10 15	
35	His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu	
	20 25 30	
	Ser Val Thr Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys	
	35 40 45	
	Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala	
40	50 55 60	
	Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro	
	65 70 75 80	
	Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile	
	85 90 95	
45	Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His	
	100 105 110	
	Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
	115 120 125	

RU 2752918 C2

	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
	130					135					140					
	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val
	145					150					155					160
5	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr
						165					170					175
	Phe	Thr	Ser	Tyr	Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly
						180					185				190	
	Leu	Val	Trp	Val	Ser	Arg	Ile	Asp	Pro	Tyr	Asp	Ser	Glu	Thr	His	Tyr
10						195					200				205	
	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Lys	Ala	Lys
	210					215					220					
	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala
	225					230					235					240
15	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Asn	Trp	Asp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
						245					250					255
	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro
						260					265				270	
	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu
20						275					280				285	
	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp
	290					295					300					
	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly
	305					310					315					320
25	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg
						325					330					335
	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln
						340					345				350	
	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu
30						355					360				365	
	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala
	370					375					380					
	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu
	385					390					395					400
35	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp
						405					410					415
	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu
						420					425				430	
	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile
40						435					440				445	
	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr
	450					455					460					
	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met
	465					470					475					480
45	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg										
						485										

<210> 1295

<211> 263

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

5 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 1295

```

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

```

<210> 1296

<211> 115

<212> ПРТ

45 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический

полипептид"

<400> 1296

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

1 5 10 15

5 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Val

35 40 45

Ser Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe

10 50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ala Lys Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

15 Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 1297

20 <211> 107

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 1297

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

30 Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

35 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala

65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr

85 90 95

40 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 1298

<211> 1458

<212> ДНК

45 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический

полинуклеотид"

<400> 1298

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
 cccgacgtgg tcatgactca gtccccggac tactcgcgg tgctgcttgg agagagagcg 120
 5 accatcaact gtcgggcctc aaagagcatc agcaaggacc tggcctggta ccagcagaag 180
 ccgggacagc cgccaaagct gctgatctac tccgggtcca ccttgcaatc tgggtgtccct 240
 gaccggttct ccggttccgg gtcgggtacc gacttcacgc tactatttc gtcgctgcaa 300
 gccgaagatg tggccgtgta ctattgccaa cagcacaaca agtacccta cacttttggc 360
 ggaggcacca aggtggaat caaggggggt ggcggtagcg gaggggggg ctccggcggc 420
 10 ggcggtcag ggggcggagg aagcgaagtg cagctcgtcg agagcggagg gggactggtg 480
 cagcccggag gaagcctgag gctgtcctgc gctgcctccg gctacacctt cacctcctac 540
 tggatgaact gggtcagaca ggcacctgga aagggactgg tctgggtgtc gcgcattgac 600
 ccctacgact ccgaacccca ttacaatcag aaattcaagg accgcttcac catctccgtg 660
 gacaaagcca agagcaccgc gtacctcaa atgaactccc tgcgcgtga ggatacagca 720
 15 gtgtactatt gcgcccgggg aaactgggat gattactggg gccagggaac tactgtgact 780
 gtgtcatcca cactacccc agcaccgagg ccaccacccc cggctcctac catgcctcc 840
 cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agaccgcgag ctggtggggc cgtgcatacc 900
 cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttggggcc ctctggctgg tacttgcggg 960
 gtctgtctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020
 20 tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080
 tcatgccgtt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140
 agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200
 ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260
 gggaagccgc gcagaaagaa tccccaaagag ggctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320
 25 atggcagaag cctatagcga gattggatat aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380
 gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440
 caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 1299

<211> 486

30 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

35 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"

<400> 1299

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

RU 2752918 C2

	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	His
				100					105					110		
	Asn	Lys	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
			115					120					125			
5	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
			130				135					140				
	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val
	145					150				155						160
	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr
10					165					170					175	
	Phe	Thr	Ser	Tyr	Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly
				180					185					190		
	Leu	Val	Trp	Val	Ser	Arg	Ile	Asp	Pro	Tyr	Asp	Ser	Glu	Thr	His	Tyr
			195					200					205			
15	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Lys	Ala	Lys
		210				215						220				
	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala
	225					230					235					240
	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Asn	Trp	Asp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
20				245					250					255		
	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro
				260					265					270		
	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu
		275					280						285			
25	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp
		290					295					300				
	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly
	305					310					315					320
	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg
30				325					330					335		
	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln
			340						345				350			
	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu
			355				360						365			
35	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala
		370					375					380				
	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu
	385					390					395					400
	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp
40				405					410					415		
	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu
			420						425				430			
	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile
		435					440						445			
45	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr
		450					455					460				
	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met
	465					470					475					480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485

<210> 1300

<211> 263

5 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

10 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 1300

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu

15 20 25 30

Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys

35 40 45

Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro

50 55 60

20 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro

65 70 75 80

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile

85 90 95

Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His

25 100 105 110

Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

30 Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val

145 150 155 160

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr

165 170 175

Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly

35 180 185 190

Leu Val Trp Val Ser Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr

195 200 205

Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ala Lys

210 215 220

40 Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala

225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

245 250 255

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

45 260

<210> 1301

<211> 115

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 1301

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

<210> 1302

<211> 107

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

<400> 1302

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

<210> 1303

<211> 514

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"

5

<400> 1303

10

15

20

25

30

35

40

45

Glu	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Gln
1				5					10					15	
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Ile	Ser	Gly	Asp	Ser	Val	Ser	Ser	Asn
			20					25					30		
Ser	Ala	Ala	Trp	Asn	Trp	Ile	Arg	Gln	Ser	Pro	Ser	Arg	Gly	Leu	Glu
		35					40					45			
Trp	Leu	Gly	Arg	Thr	Tyr	Tyr	Arg	Ser	Lys	Trp	Tyr	Asn	Asp	Tyr	Ala
	50					55					60				
Val	Ser	Val	Lys	Ser	Arg	Ile	Thr	Ile	Asn	Pro	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn
65					70				75					80	
Gln	Phe	Ser	Leu	Gln	Leu	Asn	Ser	Val	Thr	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val
				85					90					95	
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Asp	Leu	Gly	Trp	Ile	Ala	Val	Ala	Gly	Thr	Phe
			100					105					110		
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly
			115				120						125		
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Ala	Leu
		130				135					140				
Thr	Gln	Pro	Ala	Ser	Val	Ser	Gly	Ser	Pro	Gly	Gln	Ser	Ile	Thr	Ile
145					150					155				160	
Ser	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Asp	Val	Gly	Gly	Tyr	Asn	Tyr	Val	Ser
				165					170					175	
Trp	Tyr	Gln	Gln	His	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Met	Ile	Tyr	Asp
			180					185					190		
Val	Ser	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys
		195					200					205			
Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp
		210				215					220				
Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Ser	Tyr	Thr	Ser	Ser	Ser	Leu	Asn	His
225					230					235				240	
Val	Phe	Gly	Thr	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Thr	Gly	Gly	Gly	Gly
				245					250				255		
Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
			260					265					270		
Glu	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
		275					280					285			
Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Lys	Tyr
		290				295					300				
Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
305					310					315				320	
Tyr	His	Thr	Ser	Arg	Leu	His	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
				325					330					335	

RU 2752918 C2

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
340 345 350
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
355 360 365
5 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
370 375 380
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu
385 390 395 400
Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
10 405 410 415
Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg
420 425 430
Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser
435 440 445
15 Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser
450 455 460
Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr
465 470 475 480
Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly
20 485 490 495
Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
500 505 510
Ser Ser
<210> 1304
25 <211> 737
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
30 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 1304
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
35 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
40 50 55 60
Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80
Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95
45 Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Leu Gly Trp Ile Ala Val Ala Gly Thr Phe
100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

RU 2752918 C2

	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Ala	Leu
	130						135					140				
	Thr	Gln	Pro	Ala	Ser	Val	Ser	Gly	Ser	Pro	Gly	Gln	Ser	Ile	Thr	Ile
	145					150					155					160
5	Ser	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Asp	Val	Gly	Gly	Tyr	Asn	Tyr	Val	Ser
					165					170					175	
	Trp	Tyr	Gln	Gln	His	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Met	Ile	Tyr	Asp
				180					185					190		
	Val	Ser	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys
10			195				200					205				
	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp
	210						215				220					
	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Ser	Tyr	Thr	Ser	Ser	Ser	Leu	Asn	His
	225					230					235					240
15	Val	Phe	Gly	Thr	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Thr	Gly	Gly	Gly	Gly
				245						250					255	
	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
				260					265					270		
	Glu	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
20			275					280					285			
	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Lys	Tyr
	290						295					300				
	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
	305					310					315					320
25	Tyr	His	Thr	Ser	Arg	Leu	His	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
				325						330					335	
	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
				340					345					350		
	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Gly	Asn	Thr	Leu	Pro	Tyr
30			355					360					365			
	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
	370						375					380				
	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu
	385					390					395					400
35	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys
				405						410					415	
	Thr	Val	Ser	Gly	Val	Ser	Leu	Pro	Asp	Tyr	Gly	Val	Ser	Trp	Ile	Arg
				420					425					430		
	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Val	Ile	Trp	Gly	Ser
40			435					440					445			
	Glu	Thr	Thr	Tyr	Tyr	Gln	Ser	Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser
	450						455					460				
	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr
	465					470					475					480
45	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys	His	Tyr	Tyr	Tyr	Gly
				485					490						495	
	Gly	Ser	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val
				500					505					510		

RU 2752918 C2

	Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr	
	515	520
	Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala	
	530	535
5	Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile	
	545	550
	Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser	
	565	570
10	Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr	
	580	585
	Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu	
	595	600
	Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu	
	610	615
15	Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln	
	625	630
	Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu	
	645	650
20	Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly	
	660	665
	Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln	
	675	680
	Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu	
	690	695
25	Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr	
	705	710
	Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro	
	725	730
	Arg	735
30	<210> 1305	
	<211> 1542	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
35	<221> источник	
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"	
	<400> 1305	
	gaagtgcagc tccaacagtc aggaccagga ctcgtaaacc cctcccaaacc ctcagcctt	60
40	acttgtgcc tttccgggga ttccgtgtcg agcaattccg ccgcctggaa ctggatcagg	120
	cagtccccgt cgcgcgggct cgaatggctg ggacgcactt actaccggtc caagtggtag	180
	aacgactacg ccgtcagcgt gaagtcgcgg atcaccatta accccgacac ctccaagaac	240
	cagttcagcc tccaactgaa ctccgtgacc cctgaggata ccgcgggtcta ctattgtgcc	300
	cgggacctgg gttggattgc cgtggccggg accttcgatt actggggcca gggaactctc	360
45	gtcaccgtgt cctcgggagg ggggtggtca ggggggtggtg gatcgggtgg tggcggctcc	420
	cagtccgctc tgactcagcc cgcgtccgtg tccgggtccc cgggacagtc gatcacaatc	480
	agctgcactg gcacctctc cgacgtcggc ggggtacaact acgtgtcgtg gtaccaacag	540
	cacctggaa aagccccgaa gctgatgatc tacgacgtgt ccaagaggcc aagcggagtg	600

	tcaaatacgct	tttccggctc	gaagtcggga	aacaccgcca	gcctgactat	ctcgggactg	660
	caggccgagg	acgaggccga	ctactactgc	tcgtcttaca	cctcctcatc	cttgaaccac	720
	gtgttcggaa	ccggaacca	ggtcaccgtg	ctgactggag	ggggaggctc	cggtggcggc	780
	ggctctggag	gaggagggtc	cggcggagga	ggatcgga	tcgtgatgac	ccagtcccc	840
5	gcaaccctgt	ccctgagccc	gggcgaaaga	gctaccctgt	cgtgccgggc	gtcgcaggac	900
	atctccaagt	acctgaactg	gtaccagcag	aagcccggcc	aggcaccgag	actgctgac	960
	taccacacta	gccgcctgca	ttccggatat	cccgacgggt	tcagcggcag	cgggagcgga	1020
	accgattaca	cgctcactat	ttcctcactg	caacccgagg	atttcgctgt	gtacttctgc	1080
	caacaaggaa	acaccctgcc	ttataccttc	ggacagggta	caaagctgga	gattaaggga	1140
10	ggagggggct	ccggcggcgg	gggcagcggg	ggcggcggaa	gccaggtcca	gctgcaggaa	1200
	tccggtccgg	gactcgtgaa	gccctccgaa	actctctccc	ttacgtgcac	cgtgtcaggg	1260
	gtgtccctgc	cggactacgg	agtgtcctgg	attcggaac	ctccggggaa	gggactggag	1320
	tggatcggag	tgatctgggg	ctccgaaact	acctactacc	agtcattcatt	gaagtcaaga	1380
	gtgaccattt	cgaaggacaa	cagcaagaac	caggtgtccc	ttaaactgtc	cagcgtgacc	1440
15	gcggcggata	ctgccgtcta	ctactgcgcc	aagcactatt	actacggcgg	aagctatgcg	1500
	atggactact	ggggacaggg	caccttggtc	actgtgtcct	cc		1542
	<210> 1306						
	<211> 2211						
	<212> ДНК						
20	<213> Искусственная последовательность						
	<220>						
	<221> источник						
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"						
25	<400> 1306						
	gaagtgcagc	tccaacagtc	aggaccagga	ctcgtcaaac	cctcccaaac	cctcagcctt	60
	acttgtgcca	tttccgggga	ttccgtgtcg	agcaattccg	ccgcctggaa	ctggatcagg	120
	cagtccccgt	cgcgcgggct	cgaatggctg	ggacgcactt	actaccggtc	caagtggtag	180
	aacgactacg	ccgtcagcgt	gaagtcgcgg	atcaccatta	accccgacac	ctccaagaac	240
30	cagttcagcc	tccaactgaa	ctccgtgacc	cctgaggata	ccgcgggtcta	ctattgtgcc	300
	cgggacctgg	gttggattgc	cgtggccggg	accttcgatt	actggggcca	gggaactctc	360
	gtcaccgtgt	cctcgggagg	gggtggctca	gggggtggtg	gatcgggtgg	tggcggctcc	420
	cagtccgctc	tgactcagcc	cgcgtccgtg	tccggttccc	cgggacagtc	gatcacaatc	480
	agctgcactg	gcacctctc	cgacgtcggc	gggtacaact	acgtgtcgtg	gtaccaacag	540
35	caccctggaa	aagccccgaa	gctgatgata	tacgacgtgt	ccaagaggcc	aagcggagtg	600
	tcaaatacgct	tttccggctc	gaagtcggga	aacaccgcca	gcctgactat	ctcgggactg	660
	caggccgagg	acgaggccga	ctactactgc	tcgtcttaca	cctcctcatc	cttgaaccac	720
	gtgttcggaa	ccggaacca	ggtcaccgtg	ctgactggag	ggggaggctc	cggtggcggc	780
	ggctctggag	gaggagggtc	cggcggagga	ggatcgga	tcgtgatgac	ccagtcccc	840
40	gcaaccctgt	ccctgagccc	gggcgaaaga	gctaccctgt	cgtgccgggc	gtcgcaggac	900
	atctccaagt	acctgaactg	gtaccagcag	aagcccggcc	aggcaccgag	actgctgac	960
	taccacacta	gccgcctgca	ttccggatat	cccgacgggt	tcagcggcag	cgggagcgga	1020
	accgattaca	cgctcactat	ttcctcactg	caacccgagg	atttcgctgt	gtacttctgc	1080
	caacaaggaa	acaccctgcc	ttataccttc	ggacagggta	caaagctgga	gattaaggga	1140
45	ggagggggct	ccggcggcgg	gggcagcggg	ggcggcggaa	gccaggtcca	gctgcaggaa	1200
	tccggtccgg	gactcgtgaa	gccctccgaa	actctctccc	ttacgtgcac	cgtgtcaggg	1260
	gtgtccctgc	cggactacgg	agtgtcctgg	attcggaac	ctccggggaa	gggactggag	1320
	tggatcggag	tgatctgggg	ctccgaaact	acctactacc	agtcattcatt	gaagtcaaga	1380

gtgaccattt cgaaggacaa cagcaagaac caggtgtccc ttaaactgtc cagcgtgacc 1440
 gcggcggata ctgccgtcta ctactgcgcc aagcactatt actacggcgg aagctatgcg 1500
 atggactact ggggacaggg caccttggtc actgtgtcct ccaccactac cccagcaccg 1560
 aggccaccca ccccggtctc taccatcgcc tcccagcctc tgtccctgcg tccggaggca 1620
 5 tgtagacccg cagctggtgg ggccgtgcat acccggggtc ttgacttcgc ctgcgatatc 1680
 tacatttggg cccctctggc tggtaacttc ggggtcctgc tgctttcact cgtgatcact 1740
 ctttactgta agcgcggctc gaagaagctg ctgtacatct ttaagcaacc cttcatgagg 1800
 cctgtgcaga ctactcaaga ggaggacggc tgttcatgcc ggttcccaga ggaggaggaa 1860
 ggccggtgcg aactgcgcgt gaaattcagc cgcagcgcag atgctccagc ctacaagcag 1920
 10 gggcagaacc agctctacaa cgaactcaat cttggtcggg gagaggagta cgacgtgctg 1980
 gacaagcggg gaggacggga cccagaaatg ggcggaagc cgcgcagaaa gaatcccaa 2040
 gagggcctgt acaacgagct ccaaaaggat aagatggcag aagcctatag cgagattggt 2100
 atgaaagggg aacgcagaag aggcaaaggc cacgacggac tgtaccaggg actcagcacc 2160
 gccaccaagg acacctatga cgctcttcac atgcaggccc tgccgcctcg g 2211
 15 <210> 1307
 <211> 514
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 20 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 1307
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 25 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 30 Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
 35 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
 100 105 110
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu
 115 120 125
 40 Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
 130 135 140
 Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg
 145 150 155 160
 Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser
 45 165 170 175
 Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser
 180 185 190
 Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr

RU 2752918 C2

	195		200		205
	Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly				
	210		215		220
5	Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val				
	225		230		235
	Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly				
		245		250	255
	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly				
		260		265	270
10	Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly				
		275		280	285
	Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser				
		290		295	300
15	Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys				
		305		310	315
	Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn				
		325		330	335
	Pro Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr				
		340		345	350
20	Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Leu Gly Trp Ile				
		355		360	365
	Ala Val Ala Gly Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr				
		370		375	380
25	Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly				
		385		390	395
	Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro				
		405		410	415
	Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly				
		420		425	430
30	Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro				
		435		440	445
	Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn				
		450		455	460
35	Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser				
		465		470	475
	Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr				
		485		490	495
	Ser Ser Ser Leu Asn His Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val				
		500		505	510
40	Leu Thr				
	<210> 1308				
	<211> 737				
	<212> ПРТ				
	<213> Искусственная последовательность				
45	<220>				
	<221> источник				
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид"				

<400> 1308

	Glu	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
	1				5					10					15	
	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Lys	Tyr
5				20					25					30		
	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
				35				40					45			
	Tyr	His	Thr	Ser	Arg	Leu	His	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
		50					55					60				
10	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
	65					70					75				80	
	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Gly	Asn	Thr	Leu	Pro	Tyr
					85					90				95		
	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
15				100					105					110		
	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu
				115				120					125			
	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys
		130					135					140				
20	Thr	Val	Ser	Gly	Val	Ser	Leu	Pro	Asp	Tyr	Gly	Val	Ser	Trp	Ile	Arg
	145					150					155				160	
	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Val	Ile	Trp	Gly	Ser
					165					170					175	
	Glu	Thr	Thr	Tyr	Tyr	Gln	Ser	Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser
25				180					185					190		
	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr
			195					200					205			
	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys	His	Tyr	Tyr	Tyr	Gly
		210					215					220				
30	Gly	Ser	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val
	225					230					235				240	
	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
					245					250				255		
	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Gly
35				260					265					270		
	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Gln	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Ile	Ser	Gly
			275					280				285				
	Asp	Ser	Val	Ser	Ser	Asn	Ser	Ala	Ala	Trp	Asn	Trp	Ile	Arg	Gln	Ser
		290					295					300				
40	Pro	Ser	Arg	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu	Gly	Arg	Thr	Tyr	Tyr	Arg	Ser	Lys
	305					310					315				320	
	Trp	Tyr	Asn	Asp	Tyr	Ala	Val	Ser	Val	Lys	Ser	Arg	Ile	Thr	Ile	Asn
					325					330				335		
	Pro	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu	Gln	Leu	Asn	Ser	Val	Thr
45				340					345					350		
	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Asp	Leu	Gly	Trp	Ile
			355					360				365				
	Ala	Val	Ala	Gly	Thr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr

RU 2752918 C2

	370		375		380												
	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	
	385						390				395					400	
	Gly	Ser	Gln	Ser	Ala	Leu	Thr	Gln	Pro	Ala	Ser	Val	Ser	Gly	Ser	Pro	
5					405					410						415	
	Gly	Gln	Ser	Ile	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Asp	Val	Gly	
				420					425					430			
	Gly	Tyr	Asn	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	His	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	
			435					440					445				
10	Lys	Leu	Met	Ile	Tyr	Asp	Val	Ser	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Ser	Asn	
	450						455					460					
	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	
	465					470					475					480	
	Gly	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Ser	Tyr	Thr	
15					485					490					495		
	Ser	Ser	Ser	Leu	Asn	His	Val	Phe	Gly	Thr	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	
				500					505					510			
	Leu	Thr	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	
		515					520						525				
20	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	
	530						535					540					
	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	
	545					550					555					560	
	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	
25					565					570					575		
	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	
				580					585					590			
	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	
		595					600						605				
30	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	
	610						615						620				
	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	
	625					630					635					640	
	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	
35					645					650					655		
	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	
				660					665				670				
	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	
		675					680						685				
40	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	
	690						695					700					
	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	
	705					710					715					720	
	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	
45					725					730					735		
	Arg																
	<210>	1309															
	<211>	1542															

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

5 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 1309

	gaaatcgtga tgacccagtc ccccgcaacc ctgtccctga gcccgggcca aagagctacc	60
	ctgtcgtgcc gggcgctcgca ggacatctcc aagtacctga actggtacca gcagaagccc	120
10	ggccaggcac cgagactgct gatctaccac actagccgcc tgcattccgg tatccccgca	180
	cggttcagcg gcagcgggag cggaaccgat tacacgctca ctatttcctc actgcaaccc	240
	gaggatttcg ctgtgtactt ctgccaaaca ggaaacaccc tgccttatac cttcggacag	300
	ggtacaaaagc tggagattaa gggaggaggg ggctccggcg gcgggggagc cgggggaggc	360
	ggaagccagg tccagctgca ggaatccggt ccgggactcg tgaagccctc cgaaactctc	420
15	tcccttacgt gcaccgtgtc aggggtgtcc ctgccggact acggagtgtc ctggattcgg	480
	caacctccgg ggaagggact ggagtggatc ggagtgatct ggggctccga aactacctac	540
	taccagtcac cattgaagtc aagagtgacc atttcgaagg acaacagcaa gaaccagggtg	600
	tcccttaaac tgtccagcgt gaccgcggcg gatactgccg tctactactg cgccaagcac	660
	tattactacg gcggaagcta tgcgatggac tactggggac agggcacctt ggtcactgtg	720
20	tcctccggag ggggaggctc cggtggcggc ggctctggag gaggagggtc cggcggagga	780
	ggatcggaag tgcagctcca acagtcagga ccaggactcg tcaaaccctc ccaaaccctc	840
	agccttactt gtgccatttc cggggattcc gtgtcgagca attccgccgc ctggaactgg	900
	atcaggcagt ccccgctcgcg cgggctcgaa tggctgggac gcacttacta ccggtccaag	960
	tggtagaacg actacgccgt cagcgtgaag tcgcggatca ccattaaccc cgacacctcc	1020
25	aagaaccagt tcagcctcca actgaactcc gtgacccttg aggataccgc ggtctactat	1080
	tgtgcccggg acctgggttg gattgccgtg gccgggacct tcgattactg gggccaggga	1140
	actctcgtca ccgtgtcctc gggagggggt ggctcagggg gtggtggatc ggggtggtgc	1200
	ggctcccagt ccgctctgac tcagcccgcg tccgtgtccg gttccccggg acagtcgac	1260
	acaatcagct gcactggcac ctccctccgac gtcggcgggt acaactacgt gtcgtggtac	1320
30	caacagcacc ctggaaaagc cccgaagctg atgatctacg acgtgtccaa gaggccaagc	1380
	ggagtgtcaa atcgcttttc cggctcgaag tcgggaaaca ccgccagcct gactatctcg	1440
	ggactgcagg ccgaggacga ggccgactac tactgtcgtg cttacacctc ctcatccttg	1500
	aaccacgtgt tcggaaccgg aaccaagggtc accgtgctga ct	1542

<210> 1310

35 <211> 2211

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

40 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид"

<400> 1310

	gaaatcgtga tgacccagtc ccccgcaacc ctgtccctga gcccgggcca aagagctacc	60
	ctgtcgtgcc gggcgctcgca ggacatctcc aagtacctga actggtacca gcagaagccc	120
45	ggccaggcac cgagactgct gatctaccac actagccgcc tgcattccgg tatccccgca	180
	cggttcagcg gcagcgggag cggaaccgat tacacgctca ctatttcctc actgcaaccc	240
	gaggatttcg ctgtgtactt ctgccaaaca ggaaacaccc tgccttatac cttcggacag	300
	ggtacaaaagc tggagattaa gggaggaggg ggctccggcg gcgggggagc cgggggaggc	360

	ggaagccagg	tccagctgca	ggaatccggt	ccgggactcg	tgaagccctc	cgaaactctc	420
	tcccttacgt	gcaccgtgtc	aggggtgtcc	ctgccggact	acggagtgtc	ctggattcgg	480
	caacctccgg	ggaagggact	ggagtggatc	ggagtgatct	ggggctccga	aactacctac	540
	taccagtcac	cattgaagtc	aagagtgacc	atttcgaagg	acaacagcaa	gaaccaggtg	600
5	tcccttaaac	tgtccagcgt	gaccgcggcg	gatactgccg	tctactactg	cgccaagcac	660
	tattactacg	gcggaagcta	tgcgatggac	tactggggac	agggcacctt	ggtcactgtg	720
	tcctccggag	ggggaggctc	cggtggcggc	ggctctggag	gaggagggtc	cggcggagga	780
	ggatcggaag	tgcagctcca	acagtcagga	ccaggactcg	tcaaaccctc	caaaccctc	840
	agccttactt	gtgccatttc	cggggattcc	gtgtcgagca	attccgccgc	ctggaactgg	900
10	atcaggcagt	ccccgtcgcg	cgggctcgaa	tggctgggac	gcacttacta	ccggtccaag	960
	tggtacaacg	actacgccgt	cagcgtgaag	tcgcggatca	ccattaacct	cgacacctcc	1020
	aagaaccagt	tcagcctcca	actgaactcc	gtgacctctg	aggataccgc	ggtctactat	1080
	tgtgcccggg	acctgggttg	gattgccgtg	gccgggacct	tcgattactg	gggccaggga	1140
	actctcgtca	ccgtgtcctc	gggagggggg	ggctcagggg	gtggtggatc	gggtggtggc	1200
15	ggctcccagt	ccgctctgac	tcagcccgcg	tccgtgtccg	gttccccggg	acagtcgac	1260
	acaatcagct	gcactggcac	ctcctccgac	gtcggcggtg	acaactacgt	gtcgtggtac	1320
	caacagcacc	ctggaaaagc	cccgaagctg	atgatctacg	acgtgtccaa	gaggccaagc	1380
	ggagtgtcaa	atcgcttttc	cggtctgaag	tcgggaaaca	ccgccagcct	gactatctcg	1440
	ggactgcagg	ccgaggacga	ggccgactac	tactgctcgt	cttacacctc	ctcatccttg	1500
20	aaccacgtgt	tcggaaccgg	aaccaagggtc	accgtgctga	ctaccactac	cccagcaccg	1560
	aggccaccca	ccccggctcc	taccatcgcc	tcccagcctc	tgtccctgcg	tccggaggca	1620
	tgtagacccg	cagctgggtg	ggccgtgcat	acccggggtc	ttgacttcgc	ctgcgatatc	1680
	tacatttggt	cccctctggc	tggtacttgc	ggggtcctgc	tgctttcact	cgtgatcact	1740
	ctttactgta	agcgcgggtc	gaagaagctg	ctgtacatct	ttaagcaacc	cttcatgagg	1800
25	cctgtgcaga	ctactcaaga	ggaggacggc	tgtttcatgcc	ggttcccaga	ggaggaggaa	1860
	ggcggtctgc	aactgcgcgt	gaaattcagc	cgagcgcgag	atgctccagc	ctacaagcag	1920
	gggcagaacc	agctctacaa	cgaactcaat	cttggctcga	gagaggagta	cgacgtgctg	1980
	gacaagcgga	gaggacggga	cccagaaatg	ggcggggaagc	cgcgagaaaa	gaatccccaa	2040
	gagggcctgt	acaacgagct	ccaaaaggat	aagatggcag	aagcctatag	cgagattggt	2100
30	atgaaagggg	aacgcagaag	aggcaaaaggc	cacgacggac	tgtaccaggg	actcagcacc	2160
	gccaccaagg	acacctatga	cgctcttcac	atgcaggccc	tgccgcctcg	g	2211
	<210> 1311						
	<211> 20						
	<212> ПРТ						
35	<213> Искусственная последовательность						
	<220>						
	<221> источник						
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"						
40	<400> 1311						
	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
	1	5	10	15			
	Gly	Gly	Gly	Ser			
		20					
45	<210> 1312						
	<211> 5						
	<212> ДНК						
	<213> Искусственная последовательность						

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 олигонуклеотид"
 5 <400> 1312
 ggaaaa 5
 <210> 1313
 <211> 9
 <212> ДНК
 10 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 олигонуклеотид"
 15 <220>
 <221> модифицированное_основание
 <222> (7)..(7)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое
 <220>
 20 <221> модифицированное_основание
 <222> (9)..(9)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое
 <400> 1313
 wggaaanhn 9
 25 <210> 1314
 <211> 6
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 30 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 олигонуклеотид"
 <400> 1314
 gggact 6
 35 <210> 1315
 <211> 120
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 40 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полинуклеотид"
 <400> 1315
 agcttggatc caagaggaaa atttgtttca tacagaaggc gttaagagga aaatttgttt 60
 45 catacagaag gcgttaagag gaaaatttgt ttcatacaga aggcgttcaa gcttgtcgac 120
 <210> 1316
 <211> 4
 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 5 пептид"
 <400> 1316
 Arg Gly Asp Ser
 1
 <210> 1317
 <211> 41
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 15 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 1317
 Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
 1 5 10 15
 20 Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
 20 25 30
 Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
 35 40
 <210> 1318
 25 <211> 123
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 30 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полинуклеотид"
 <400> 1318
 aggagtaaga ggagcaggct cctgcacagt gactacatga acatgactcc ccgccgcccc 60
 gggccaccac gcaagcatta ccagccctat gcccaccac gcgacttcgc agcctatcgc 120
 35 tcc 123
 <210> 1319
 <211> 35
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 40 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид"
 <400> 1319
 45 Thr Lys Lys Lys Tyr Ser Ser Ser Val His Asp Pro Asn Gly Glu Tyr
 1 5 10 15
 Met Phe Met Arg Ala Val Asn Thr Ala Lys Lys Ser Arg Leu Thr Asp
 20 25 30

Val Thr Leu
35
<210> 1320
<211> 105
5 <212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
10 полинуклеотид"
<400> 1320
аааааааага агтаттсатс сagtgtgcac gaccctaacg gtgaatacat gttcatgaga 60
gcagtgaaca сagссaaaaa atccagactc acagatgtga cccta 105
<210> 1321
15 <211> 35
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
20 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид"
<400> 1321
Thr Lys Lys Lys Tyr Ser Ser Ser Val His Asp Pro Asn Gly Glu Phe
1 5 10 15
25 Met Phe Met Arg Ala Val Asn Thr Ala Lys Lys Ser Arg Leu Thr Asp
20 25 30
Val Thr Leu
35
<210> 1322
30 <211> 18
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
35 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид"
<400> 1322
Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
1 5 10 15
40 Lys Gly
<210> 1323
<211> 521
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
45 <220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
полинуклеотид"

<400> 1323
 acccctctct ccagccacta agccagttgc tccctcggct gacggctgca cgcgaggcct 60
 ccgaacgtct tacgccttgt ggcgcgcccc tccttgctcc ggggtgtgatg gcgggggtgtg 120
 gggcgaggagg cgtggcgggg aagggccggc gacgagagcc gcgcgggacg actcgtcggc 180
 5 gataaccggt gtcgggtagc gccagccgcg cgacggtaac gagggaccgc gacaggcaga 240
 cgctcccatg atcactctgc acgccgaagg caaatagtgc aggccgtgcg gcgcttggcg 300
 ttccttgga gggctgaatc cccgcctcgt ccttcgcagc ggccccccg gtgttcccat 360
 cgccgcttct agggccactg cgacgcttgc ctgcacttct tacacgctct ggggtcccagc 420
 cgcggcgacg caaagggcct tgggtcgggg ctcgtcggcg cagggacgcg tttgggtccc 480
 10 gacggaacct tttccgcgtt ggggttgggg caccataagc t 521

<210> 1324
 <211> 118
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 15 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полинуклеотид"

<400> 1324
 20 acccctctct ccagccacta agccagttgc tccctcggct gacggctgca cgcgaggcct 60
 ccgaacgtct tacgccttgt ggcgcgcccc tccttgctcc ggggtgtgatg gcgggggtg 118

<210> 1325
 <211> 221
 <212> ДНК
 25 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полинуклеотид"

30 <400> 1325
 acccctctct ccagccacta agccagttgc tccctcggct gacggctgca cgcgaggcct 60
 ccgaacgtct tacgccttgt ggcgcgcccc tccttgctcc ggggtgtgatg gcgggggtgtg 120
 gggcgaggagg cgtggcgggg aagggccggc gacgagagcc gcgcgggacg actcgtcggc 180
 gataaccggt gtcgggtagc gccagccgcg cgacggtaac g 221

35 <210> 1326
 <211> 324
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 40 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полинуклеотид"

<400> 1326
 45 acccctctct ccagccacta agccagttgc tccctcggct gacggctgca cgcgaggcct 60
 ccgaacgtct tacgccttgt ggcgcgcccc tccttgctcc ggggtgtgatg gcgggggtgtg 120
 gggcgaggagg cgtggcgggg aagggccggc gacgagagcc gcgcgggacg actcgtcggc 180
 gataaccggt gtcgggtagc gccagccgcg cgacggtaac gagggaccgc gacaggcaga 240
 cgctcccatg atcactctgc acgccgaagg caaatagtgc aggccgtgcg gcgcttggcg 300

ttccttggaagggtgaatc cccg
 <210> 1327
 <211> 422
 <212> ДНК
 5 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полинуклеотид"
 10 <400> 1327
 acccctctct ccagccacta agccagttgc tccctcggct gacggctgca cgcgaggcct 60
 ccgaacgtct tacgccttgt ggcgcgcccgc tccttgtccc ggggtgtgatg gcgggggtgtg 120
 gggcggaagg cgtggcgggg aagggccggc gacgagagcc gcgcgggacg actcgtcggc 180
 gataaccggt gtcgggtagc gccagccgcg cgacggtaac gagggaccgc gacaggcaga 240
 15 cgctcccatg atcactctgc acgccgaagg caaatagtgc aggccgtgcg gcgcttggcg 300
 ttccttggaagggtgaatc cccgcctcgt ccttcgcagc ggccccccgc gtgttcccat 360
 cgccgcttct agggccactg cgacgcttgc ctgcacttct tacacgctct ggggccagc 420
 cg 422
 <210> 1328
 20 <211> 21
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (1)..(3)
 30 <223> /замена=" "
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(21)
 <223> /примечание="вариантные остатки, приведенные в последовательности не являются
 35 предпочтительными по отношению к остаткам, указанным в комментариях
 для вариантных положений"
 <400> 1328
 Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu
 1 5 10 15
 40 Glu Asn Pro Gly Pro
 20
 <210> 1329
 <211> 22
 <212> ПРТ
 45 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический

пептид"

<220>

<221> VARIANT

<222> (1)..(3)

5 <223> /замена=" "

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(22)

<223> /примечание="вариантные остатки, приведенные в последовательности не являются
10 предпочтительными по отношению к остаткам, указанным в комментариях
для вариантных положений"

<400> 1329

Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val

1 5 10 15

15 Glu Glu Asn Pro Gly Pro

20

<210> 1330

<211> 23

<212> ПРТ

20 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид"

25 <220>

<221> VARIANT

<222> (1)..(3)

<223> /замена=" "

<220>

30 <221> misc_feature

<222> (1)..(23)

<223> /примечание="вариантные остатки, приведенные в последовательности не являются
предпочтительными по отношению к остаткам, указанным в комментариях
для вариантных положений"

35 <400> 1330

Gly Ser Gly Gln Cys Thr Asn Tyr Ala Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp

1 5 10 15

Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro

20

40 <210> 1331

<211> 25

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

45 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид"

<220>

<221> VARIANT
 <222> (1)..(3)
 <223> /замена=" "
 <220>
 5 <221> misc_feature
 <222> (1)..(25)
 <223> /примечание="вариантные остатки, приведенные в последовательности не являются
 предпочтительными по отношению к остаткам, указанным в комментариях
 для вариантных положений"
 10 <400> 1331
 Gly Ser Gly Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala
 1 5 10 15
 Gly Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro
 20 25
 15 <210> 1332
 <211> 1132
 <212> PPT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1332
 20 Met Pro Arg Ala Pro Arg Cys Arg Ala Val Arg Ser Leu Leu Arg Ser
 1 5 10 15
 His Tyr Arg Glu Val Leu Pro Leu Ala Thr Phe Val Arg Arg Leu Gly
 20 25 30
 Pro Gln Gly Trp Arg Leu Val Gln Arg Gly Asp Pro Ala Ala Phe Arg
 25 35 40 45
 Ala Leu Val Ala Gln Cys Leu Val Cys Val Pro Trp Asp Ala Arg Pro
 50 55 60
 Pro Pro Ala Ala Pro Ser Phe Arg Gln Val Ser Cys Leu Lys Glu Leu
 65 70 75 80
 30 Val Ala Arg Val Leu Gln Arg Leu Cys Glu Arg Gly Ala Lys Asn Val
 85 90 95
 Leu Ala Phe Gly Phe Ala Leu Leu Asp Gly Ala Arg Gly Gly Pro Pro
 100 105 110
 Glu Ala Phe Thr Thr Ser Val Arg Ser Tyr Leu Pro Asn Thr Val Thr
 35 115 120 125
 Asp Ala Leu Arg Gly Ser Gly Ala Trp Gly Leu Leu Leu Arg Arg Val
 130 135 140
 Gly Asp Asp Val Leu Val His Leu Leu Ala Arg Cys Ala Leu Phe Val
 145 150 155 160
 40 Leu Val Ala Pro Ser Cys Ala Tyr Gln Val Cys Gly Pro Pro Leu Tyr
 165 170 175
 Gln Leu Gly Ala Ala Thr Gln Ala Arg Pro Pro Pro His Ala Ser Gly
 180 185 190
 Pro Arg Arg Arg Leu Gly Cys Glu Arg Ala Trp Asn His Ser Val Arg
 45 195 200 205
 Glu Ala Gly Val Pro Leu Gly Leu Pro Ala Pro Gly Ala Arg Arg Arg
 210 215 220
 Gly Gly Ser Ala Ser Arg Ser Leu Pro Leu Pro Lys Arg Pro Arg Arg

RU 2752918 C2

	225		230		235		240									
	Gly	Ala	Ala	Pro	Glu	Pro	Glu	Arg	Thr	Pro	Val	Gly	Gln	Gly	Ser	Trp
			245				250								255	
	Ala	His	Pro	Gly	Arg	Thr	Arg	Gly	Pro	Ser	Asp	Arg	Gly	Phe	Cys	Val
5			260				265							270		
	Val	Ser	Pro	Ala	Arg	Pro	Ala	Glu	Glu	Ala	Thr	Ser	Leu	Glu	Gly	Ala
			275				280							285		
	Leu	Ser	Gly	Thr	Arg	His	Ser	His	Pro	Ser	Val	Gly	Arg	Gln	His	His
			290				295							300		
10	Ala	Gly	Pro	Pro	Ser	Thr	Ser	Arg	Pro	Pro	Arg	Pro	Trp	Asp	Thr	Pro
	305					310					315					320
	Cys	Pro	Pro	Val	Tyr	Ala	Glu	Thr	Lys	His	Phe	Leu	Tyr	Ser	Ser	Gly
					325					330						335
	Asp	Lys	Glu	Gln	Leu	Arg	Pro	Ser	Phe	Leu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Pro
15			340						345					350		
	Ser	Leu	Thr	Gly	Ala	Arg	Arg	Leu	Val	Glu	Thr	Ile	Phe	Leu	Gly	Ser
			355					360						365		
	Arg	Pro	Trp	Met	Pro	Gly	Thr	Pro	Arg	Arg	Leu	Pro	Arg	Leu	Pro	Gln
			370				375						380			
20	Arg	Tyr	Trp	Gln	Met	Arg	Pro	Leu	Phe	Leu	Glu	Leu	Leu	Gly	Asn	His
	385					390					395					400
	Ala	Gln	Cys	Pro	Tyr	Gly	Val	Leu	Leu	Lys	Thr	His	Cys	Pro	Leu	Arg
					405					410						415
	Ala	Ala	Val	Thr	Pro	Ala	Ala	Gly	Val	Cys	Ala	Arg	Glu	Lys	Pro	Gln
25			420						425					430		
	Gly	Ser	Val	Ala	Ala	Pro	Glu	Glu	Glu	Asp	Thr	Asp	Pro	Arg	Arg	Leu
			435						440					445		
	Val	Gln	Leu	Leu	Arg	Gln	His	Ser	Ser	Pro	Trp	Gln	Val	Tyr	Gly	Phe
			450				455						460			
30	Val	Arg	Ala	Cys	Leu	Arg	Arg	Leu	Val	Pro	Pro	Gly	Leu	Trp	Gly	Ser
	465					470					475					480
	Arg	His	Asn	Glu	Arg	Arg	Phe	Leu	Arg	Asn	Thr	Lys	Lys	Phe	Ile	Ser
					485					490					495	
	Leu	Gly	Lys	His	Ala	Lys	Leu	Ser	Leu	Gln	Glu	Leu	Thr	Trp	Lys	Met
35			500						505					510		
	Ser	Val	Arg	Gly	Cys	Ala	Trp	Leu	Arg	Arg	Ser	Pro	Gly	Val	Gly	Cys
			515						520					525		
	Val	Pro	Ala	Ala	Glu	His	Arg	Leu	Arg	Glu	Glu	Ile	Leu	Ala	Lys	Phe
			530				535						540			
40	Leu	His	Trp	Leu	Met	Ser	Val	Tyr	Val	Val	Glu	Leu	Leu	Arg	Ser	Phe
	545					550					555					560
	Phe	Tyr	Val	Thr	Glu	Thr	Thr	Phe	Gln	Lys	Asn	Arg	Leu	Phe	Phe	Tyr
					565					570					575	
	Arg	Lys	Ser	Val	Trp	Ser	Lys	Leu	Gln	Ser	Ile	Gly	Ile	Arg	Gln	His
45			580						585					590		
	Leu	Lys	Arg	Val	Gln	Leu	Arg	Glu	Leu	Ser	Glu	Ala	Glu	Val	Arg	Gln
			595					600					605			
	His	Arg	Glu	Ala	Arg	Pro	Ala	Leu	Leu	Thr	Ser	Arg	Leu	Arg	Phe	Ile

RU 2752918 C2

	610		615		620												
	Pro	Lys	Pro	Asp	Gly	Leu	Arg	Pro	Ile	Val	Asn	Met	Asp	Tyr	Val	Val	
	625					630					635					640	
	Gly	Ala	Arg	Thr	Phe	Arg	Arg	Glu	Lys	Arg	Ala	Glu	Arg	Leu	Thr	Ser	
5					645					650					655		
	Arg	Val	Lys	Ala	Leu	Phe	Ser	Val	Leu	Asn	Tyr	Glu	Arg	Ala	Arg	Arg	
				660					665					670			
	Pro	Gly	Leu	Leu	Gly	Ala	Ser	Val	Leu	Gly	Leu	Asp	Asp	Ile	His	Arg	
				675					680					685			
10	Ala	Trp	Arg	Thr	Phe	Val	Leu	Arg	Val	Arg	Ala	Gln	Asp	Pro	Pro	Pro	
	690						695				700						
	Glu	Leu	Tyr	Phe	Val	Lys	Val	Asp	Val	Thr	Gly	Ala	Tyr	Asp	Thr	Ile	
	705					710					715					720	
	Pro	Gln	Asp	Arg	Leu	Thr	Glu	Val	Ile	Ala	Ser	Ile	Ile	Lys	Pro	Gln	
15					725					730					735		
	Asn	Thr	Tyr	Cys	Val	Arg	Arg	Tyr	Ala	Val	Val	Gln	Lys	Ala	Ala	His	
				740					745					750			
	Gly	His	Val	Arg	Lys	Ala	Phe	Lys	Ser	His	Val	Ser	Thr	Leu	Thr	Asp	
				755					760					765			
20	Leu	Gln	Pro	Tyr	Met	Arg	Gln	Phe	Val	Ala	His	Leu	Gln	Glu	Thr	Ser	
	770						775					780					
	Pro	Leu	Arg	Asp	Ala	Val	Val	Ile	Glu	Gln	Ser	Ser	Ser	Leu	Asn	Glu	
	785					790					795					800	
	Ala	Ser	Ser	Gly	Leu	Phe	Asp	Val	Phe	Leu	Arg	Phe	Met	Cys	His	His	
25					805					810					815		
	Ala	Val	Arg	Ile	Arg	Gly	Lys	Ser	Tyr	Val	Gln	Cys	Gln	Gly	Ile	Pro	
				820					825					830			
	Gln	Gly	Ser	Ile	Leu	Ser	Thr	Leu	Leu	Cys	Ser	Leu	Cys	Tyr	Gly	Asp	
				835				840						845			
30	Met	Glu	Asn	Lys	Leu	Phe	Ala	Gly	Ile	Arg	Arg	Asp	Gly	Leu	Leu	Leu	
	850					855						860					
	Arg	Leu	Val	Asp	Asp	Phe	Leu	Leu	Val	Thr	Pro	His	Leu	Thr	His	Ala	
	865					870					875					880	
	Lys	Thr	Phe	Leu	Arg	Thr	Leu	Val	Arg	Gly	Val	Pro	Glu	Tyr	Gly	Cys	
35					885					890					895		
	Val	Val	Asn	Leu	Arg	Lys	Thr	Val	Val	Asn	Phe	Pro	Val	Glu	Asp	Glu	
				900					905					910			
	Ala	Leu	Gly	Gly	Thr	Ala	Phe	Val	Gln	Met	Pro	Ala	His	Gly	Leu	Phe	
				915					920					925			
40	Pro	Trp	Cys	Gly	Leu	Leu	Leu	Asp	Thr	Arg	Thr	Leu	Glu	Val	Gln	Ser	
	930						935					940					
	Asp	Tyr	Ser	Ser	Tyr	Ala	Arg	Thr	Ser	Ile	Arg	Ala	Ser	Leu	Thr	Phe	
	945					950					955					960	
	Asn	Arg	Gly	Phe	Lys	Ala	Gly	Arg	Asn	Met	Arg	Arg	Lys	Leu	Phe	Gly	
45					965					970					975		
	Val	Leu	Arg	Leu	Lys	Cys	His	Ser	Leu	Phe	Leu	Asp	Leu	Gln	Val	Asn	
				980					985					990			
	Ser	Leu	Gln	Thr	Val	Cys	Thr	Asn	Ile	Tyr	Lys	Ile	Leu	Leu	Leu	Gln	

RU 2752918 C2

	995	1000	1005	
	Ala Tyr Arg Phe His Ala Cys Val Leu Gln Leu Pro Phe His Gln			
	1010	1015	1020	
	Gln Val Trp Lys Asn Pro Thr Phe Phe Leu Arg Val Ile Ser Asp			
5	1025	1030	1035	
	Thr Ala Ser Leu Cys Tyr Ser Ile Leu Lys Ala Lys Asn Ala Gly			
	1040	1045	1050	
	Met Ser Leu Gly Ala Lys Gly Ala Ala Gly Pro Leu Pro Ser Glu			
	1055	1060	1065	
10	Ala Val Gln Trp Leu Cys His Gln Ala Phe Leu Leu Lys Leu Thr			
	1070	1075	1080	
	Arg His Arg Val Thr Tyr Val Pro Leu Leu Gly Ser Leu Arg Thr			
	1085	1090	1095	
	Ala Gln Thr Gln Leu Ser Arg Lys Leu Pro Gly Thr Thr Leu Thr			
15	1100	1105	1110	
	Ala Leu Glu Ala Ala Ala Asn Pro Ala Leu Pro Ser Asp Phe Lys			
	1115	1120	1125	
	Thr Ile Leu Asp			
	1130			
20	<210> 1333			
	<211> 4027			
	<212> ДНК			
	<213> Homo sapiens			
	<400> 1333			
25	caggcagcgt ggtcctgctg cgcacgtggg aagccctggc cccggccacc cccgcgatgc			60
	cgcgcgctcc ccgctgccga gccgtgcgct cctgctgctg cagccactac cgcgaggtgc			120
	tgccgctggc cacgttcgtg cggcgcttg ggccccaggg ctggcggtg gtgcagcgcg			180
	gggacccggc ggctttccgc gcgctggtgg cccagtgcct ggtgtgctg ccctgggacg			240
	cacggccgcc ccccgccgcc cctccttcc gccaggtgtc ctgcctgaag gagctggtgg			300
30	cccagtgct gcagaggtg tgcgagcgcg gcgcgaagaa cgtgctggcc ttcggcttcg			360
	cgctgctgga cggggcccg cggggccccc ccgaggcctt caccaccagc gtgcgcagct			420
	acctgcccac cacggtgacc gacgcactgc gggggagcgg ggcgtggggg ctgctgttgc			480
	gcgcgctggg cgacgacgtg ctggttcacc tgctggcacg ctgcgcgctc tttgtgctgg			540
	tggctcccag ctgcgcctac caggtgtgcg ggccgcccgt gtaccagctc ggcgtgccca			600
35	ctcaggcccc gcccccgcca cacgctagtg gaccccgaag gcgtctggga tgcgaacggg			660
	cctggaacca tagcgtcagg gaggccgggg tccccctggg cctgccagcc ccgggtgcga			720
	ggaggcgcgg gggcagtgcc agccgaagtc tgccgttgcc caagaggccc aggcgtggcg			780
	ctgcccctga gccggagcgg acgcccgttg ggcaggggtc ctgggcccac ccgggcagga			840
	cgcggtggacc gaggtagcgt ggtttctgtg tgggtgcacc tgccagacct gccgaagaag			900
40	ccacctcttt ggagggtgcg ctctctggca cgcgccactc ccacccatcc gtgggcccgc			960
	agcaccacgc gggcccccca tccacatcgc ggccaccacg tccttgggac acgcttgtc			1020
	ccccggtgta cgccgagacc aagcacttcc tctactcctc aggcgacaag gagcagctgc			1080
	ggccctcctt cctactcagc tctctgagga ccagcctgac tggcgctcgg aggcctcgtg			1140
	agaccatctt tctgggttcc aggccctgga tgccaggagc tccccgcagg ttgccccgcc			1200
45	tgccccagcg ctactggcaa atgcggcccc tgtttctgga gctgcttggg aaccacgcgc			1260
	agtgccccta cgggggtgct ctcaagacgc actgcccgtc gcgagctgcg gtcacccag			1320
	cagccggtgt ctgtgcccgg gagaagcccc agggctctgt ggcggccccc gaggaggagg			1380
	acacagaccc ccgtcgctg gtgcagctgc tccgccagca cagcagcccc tggcaggtgt			1440

	acggcttcgt	gcgggcctgc	ctgcgccggc	tggtgcccc	aggcctctgg	ggctccaggc	1500
	acaacgaacg	ccgcttcctc	aggaacacca	agaagtcat	ctccctgggg	aagcatgcca	1560
	agctctcgct	gcaggagctg	acgtggaaga	tgagcgtgcg	gggctgcgct	tggtcgcgca	1620
	ggagcccagg	ggttggtgtg	gttccggccg	cagagcaccg	tctgcgtgag	gagatcctgg	1680
5	ccaagttcct	gcactggctg	atgagtgtgt	acgtcgtcga	gctgctcagg	tctttctttt	1740
	atgtcacgga	gaccacgttt	caaaagaaca	ggctcttttt	ctaccggaag	agtgtctgga	1800
	gcaagttgca	aagcattgga	atcagacagc	acttgaagag	ggtgcagctg	cgggagctgt	1860
	cggaaacaga	ggtcaggcag	catcggaag	ccaggcccg	cctgctgacg	tccagactcc	1920
	gcttcatccc	caagcctgac	gggctgcggc	cgattgtgaa	catggactac	gtcgtgggag	1980
10	ccagaacgtt	ccgcagagaa	aagagggccg	agcgtctcac	ctcgagggtg	aaggcactgt	2040
	tcagcgtgct	caactacgag	cgggcgcggc	gccccggcct	cctgggcgcc	tctgtgctgg	2100
	gcctggacga	tatccacagg	gcctggcgca	ccttcgtgct	gcgtgtgcgg	gccaggacc	2160
	cgcgcctga	gctgtacttt	gtcaaggtgg	atgtgacggg	cgcgtacgac	accatcccc	2220
	aggacaggct	cacggaggtc	atcgccagca	tcatcaaacc	ccagaacacg	tactgcgtgc	2280
15	gtcggtatgc	cgtgggtccag	aaggccgccc	atgggcacgt	ccgcaaggcc	ttcaagagcc	2340
	acgtctctac	cttgacagac	ctccagccgt	acatgcgaca	gttcgtgggt	cacctgcagg	2400
	agaccagccc	gctgagggat	gccgtcgtca	tcgagcagag	ctcctccctg	aatgaggcca	2460
	gcagtggcct	cttcgacgtc	ttcctacgtc	tcatgtgcca	ccacgccgtg	cgcacaggg	2520
	gcaagtccta	cgtccagtg	caggggatcc	cgcagggctc	catcctctcc	acgtgctct	2580
20	gcagcctgtg	ctacggcgac	atggagaaca	agctgtttgc	ggggattcgg	cgggacgggc	2640
	tgctcctg	tttggtgat	gatttcttgt	tggtgacacc	tcacctcacc	cacgcgaaaa	2700
	ccttcctcag	gaccctggtc	cgagggtgtc	ctgagtatgg	ctgcgtgggt	aacttgcgga	2760
	agacagtgg	gaacttccct	gtagaagacg	aggccctggg	tggcacggct	tttgttcaga	2820
	tgccggccca	cggcctattc	ccctgggtgc	gcctgctgct	ggatacccg	accctggagg	2880
25	tgcagagcga	ctactccagc	tatgcccgga	cctccatcag	agccagtctc	accttcaacc	2940
	gcggcttcaa	ggctgggagg	aacatgcgtc	gcaaactctt	tggggctctg	cggctgaagt	3000
	gtcacagcct	gtttctggat	ttgcaggatga	acagcctcca	gacgggtgtc	accaacatct	3060
	acaagatcct	cctgctgcag	gcgtacagg	ttcacgcag	tgtgctgcag	ctcccatttc	3120
	atcagcaagt	ttggaagaac	cccacatttt	tcctgcgcgt	catctctgac	acggcctccc	3180
30	tctgctactc	catcctgaaa	gccagaacg	cagggatgtc	gctggggggc	aagggcgccg	3240
	ccggccctct	gccctccgag	gccgtgcagt	ggctgtgcca	ccaagcattc	ctgctcaagc	3300
	tgactcgaca	ccgtgtcacc	tacgtgccac	tcctggggtc	actcaggaca	gccagacgc	3360
	agctgagtcg	gaagctcccg	gggacgacgc	tgactgccct	ggaggccgca	gccaaaccgg	3420
	cactgccctc	agacttcaag	accatcctgg	actgatggcc	acccgcccac	agccaggccg	3480
35	agagcagaca	ccagcagccc	tgtaacgccc	ggctctacgt	cccaggagg	gaggggcggc	3540
	ccacacccag	gcccgcaccg	ctgggagctc	gaggcctgag	tgagtgtttg	gccgaggcct	3600
	gcatgtccgg	ctgaaggctg	agtgtccggc	tgaggcctga	gcgagtgtcc	agccaagggc	3660
	tgagtgtcca	gcacacctgc	cgtcttcaact	tccccacagg	ctggcgctcg	gtccacccc	3720
	agggccagct	tttcctcacc	aggagcccg	cttccactcc	ccacatagga	atagtccatc	3780
40	cccagattcg	ccattgttca	cccctcgccc	tgccctcctt	tgccttccac	ccccaccatc	3840
	caggtggaga	ccctgagaag	gaccctggga	gctctgggaa	tttggagtga	ccaaaggtgt	3900
	gccctgtaca	caggcgagga	ccctgcacct	ggatgggggt	ccctgtgggt	caaattgggg	3960
	ggaggtgctg	tgggagtaaa	atactgaata	tatgagtttt	tcagttttga	aaaaaaaaaa	4020
	aaaaaaa						4027
45	<210>	1334					
	<211>	14					
	<212>	ПРТ					
	<213>	Искусственная последовательность					

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3) .. (5)
 <223> Любая аминоксилота
 <220>
 10 <221> MOD_RES
 <222> (7) .. (7)
 <223> Любая аминоксилота
 <220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (9) .. (12)
 <223> Любая аминоксилота
 <400> 1334
 Thr Gly Xaa Xaa Xaa Asp Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Val Ser
 1 5 10
 20 <210> 1335
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 25 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <220>
 <221> MOD_RES
 30 <222> (1) .. (1)
 <223> Любая аминоксилота
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3) .. (3)
 35 <223> Любая аминоксилота
 <400> 1335
 Xaa Val Xaa Asn Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 1336
 40 <211> 11
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 45 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <220>
 <221> MOD_RES

<222> (3)..(11)
 <223> Любая аминоксилота
 <400> 1336
 Ser Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 5 1 5 10
 <210> 1337
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 10 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1337
 15 Asn Asn Asn Ala Ala Trp Asn
 1 5
 <210> 1338
 <211> 7
 <212> ПРТ
 20 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 25 <400> 1338
 Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn
 1 5
 <210> 1339
 <211> 7
 30 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 35 пептид"
 <400> 1339
 Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn
 1 5
 <210> 1340
 40 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 45 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1340
 Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn

1 5
 <210> 1341
 <211> 7
 <212> ПРТ
 5 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 10 <400> 1341
 Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn
 1 5
 <210> 1342
 <211> 7
 15 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 20 пептид"
 <400> 1342
 Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn
 1 5
 <210> 1343
 25 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 30 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1343
 Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn
 1 5
 35 <210> 1344
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 40 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1344
 Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn
 45 1 5
 <210> 1345
 <211> 7
 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 5 пептид"
 <400> 1345
 Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn
 1 5
 <210> 1346
 <211> 18
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 15 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1346
 Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asn Asp Tyr Val Gly Ser Val
 1 5 10 15
 20 Lys Ser
 <210> 1347
 <211> 18
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 25 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1347
 30 Arg Thr Phe Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val
 1 5 10 15
 Lys Gly
 <210> 1348
 <211> 18
 35 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 40 пептид"
 <400> 1348
 Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val
 1 5 10 15
 Arg Gly
 45 <210> 1349
 <211> 18
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 5 <400> 1349
 Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val
 1 5 10 15
 Arg Gly
 <210> 1350
 10 <211> 18
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 15 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1350
 Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val
 1 5 10 15
 20 Arg Gly
 <210> 1351
 <211> 18
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 25 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1351
 30 Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val
 1 5 10 15
 Arg Gly
 <210> 1352
 <211> 18
 35 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 40 <400> 1352
 Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val
 1 5 10 15
 Arg Gly
 45 <210> 1353
 <211> 18
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 5 <400> 1353
 Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val
 1 5 10 15
 Arg Gly
 <210> 1354
 10 <211> 18
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 15 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1354
 Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val
 1 5 10 15
 20 Arg Gly
 <210> 1355
 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 25 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1355
 30 Glu Thr Asp Tyr Gly Asp Tyr Gly Ala Phe Asp Ile
 1 5 10
 <210> 1356
 <211> 9
 <212> ПРТ
 35 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 40 <400> 1356
 Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Leu Asp Val
 1 5
 <210> 1357
 <211> 15
 45 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1357
 Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val
 5 1 5 10 15
 <210> 1358
 <211> 15
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 10 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1358
 15 Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val
 1 5 10 15
 <210> 1359
 <211> 15
 <212> ПРТ
 20 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 25 <400> 1359
 Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val
 1 5 10 15
 <210> 1360
 <211> 15
 30 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 35 <400> 1360
 Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val
 1 5 10 15
 <210> 1361
 40 <211> 15
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 45 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1361
 Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val

	1	5	10	15
	<210> 1362			
	<211> 15			
	<212> ПРТ			
5	<213> Искусственная последовательность			
	<220>			
	<221> источник			
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"			
10	<400> 1362			
	Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val			
	1	5	10	15
	<210> 1363			
	<211> 15			
15	<212> ПРТ			
	<213> Искусственная последовательность			
	<220>			
	<221> источник			
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"			
20	<400> 1363			
	Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val			
	1	5	10	15
	<210> 1364			
25	<211> 7			
	<212> ПРТ			
	<213> Искусственная последовательность			
	<220>			
	<221> источник			
30	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"			
	<400> 1364			
	Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn			
	1	5		
35	<210> 1365			
	<211> 5			
	<212> ПРТ			
	<213> Искусственная последовательность			
	<220>			
40	<221> источник			
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"			
	<400> 1365			
	Ser Asn Tyr Met Ser			
45	1	5		
	<210> 1366			
	<211> 7			
	<212> ПРТ			

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 5 пептид"
 <400> 1366
 Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn
 1 5
 <210> 1367
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 15 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1367
 Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn
 1 5
 20 <210> 1368
 <211> 5
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 25 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1368
 Asp Tyr Ala Met His
 30 1 5
 <210> 1369
 <211> 5
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 35 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1369
 40 Asp Tyr Ala Met His
 1 5
 <210> 1370
 <211> 7
 <212> ПРТ
 45 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический

пептид"
 <400> 1370
 Ser Asn Ser Ala Thr Trp Thr
 1 5
 5 <210> 1371
 <211> 5
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 10 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1371
 Gly Tyr Tyr Met His
 15 1 5
 <210> 1372
 <211> 5
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 20 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1372
 25 Ser Tyr Gly Ile Ser
 1 5
 <210> 1373
 <211> 5
 <212> ПРТ
 30 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 35 <400> 1373
 Asn Ala Trp Met Asn
 1 5
 <210> 1374
 <211> 7
 40 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 45 пептид"
 <400> 1374
 Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn
 1 5

<210> 1375
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 5 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1375
 10 Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn
 1 5
 <210> 1376
 <211> 7
 <212> ПРТ
 15 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 20 <400> 1376
 Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn
 1 5
 <210> 1377
 <211> 7
 25 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 30 пептид"
 <400> 1377
 Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
 1 5
 <210> 1378
 35 <211> 5
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 40 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1378
 Ser Tyr Tyr Met His
 1 5
 45 <210> 1379
 <211> 5
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 5 <400> 1379
 Ser Tyr Ala Met His
 1 5
 <210> 1380
 <211> 5
 10 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 15 <400> 1380
 Ser Tyr Tyr Met His
 1 5
 <210> 1381
 20 <211> 5
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1381
 Ser Tyr Ala Met Ser
 1 5
 30 <210> 1382
 <211> 5
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 35 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1382
 Ser Tyr Tyr Met His
 40 1 5
 <210> 1383
 <211> 5
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 45 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 1383
 Ser Tyr Tyr Met His
 1 5
 <210> 1384
 5 <211> 5
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 10 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1384
 Ser Tyr Tyr Met His
 1 5
 15 <210> 1385
 <211> 5
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 20 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1385
 Ser Tyr Tyr Met His
 25 1 5
 <210> 1386
 <211> 5
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 30 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1386
 35 Ser Tyr Ala Ile Ser
 1 5
 <210> 1387
 <211> 5
 <212> ПРТ
 40 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 45 <400> 1387
 Ser Tyr Tyr Met His
 1 5
 <210> 1388

<211> 5
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1388
 Ser Tyr Ala Met Ser
 10 1 5
 <210> 1389
 <211> 5
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 15 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1389
 20 Ser Tyr Tyr Met His
 1 5
 <210> 1390
 <211> 5
 <212> ПРТ
 25 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 30 <400> 1390
 Gly Ser Trp Ile Gly
 1 5
 <210> 1391
 <211> 5
 35 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 40 пептид"
 <400> 1391
 Ser Tyr Tyr Trp Ser
 1 5
 <210> 1392
 45 <211> 5
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1392
 5 Asp Tyr Tyr Met Ser
 1 5
 <210> 1393
 <211> 5
 <212> ПРТ
 10 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 15 <400> 1393
 Ser Tyr Tyr Met His
 1 5
 <210> 1394
 <211> 5
 20 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 25 <400> 1394
 Gly Tyr Tyr Met His
 1 5
 <210> 1395
 30 <211> 5
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 35 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1395
 Ser Tyr Asp Ile Asn
 1 5
 40 <210> 1396
 <211> 5
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 45 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1396

Ser Tyr Gly Ile Ser
 1 5
 <210> 1397
 <211> 7
 5 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 10 пептид"
 <400> 1397
 Thr Phe Gly Met Ser Val Ser
 1 5
 <210> 1398
 15 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 20 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1398
 Thr Ser Arg His Trp Trp Asn
 1 5
 25 <210> 1399
 <211> 5
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 30 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1399
 Ser Tyr Tyr Met His
 35 1 5
 <210> 1400
 <211> 5
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 40 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1400
 45 Ser Tyr Tyr Met His
 1 5
 <210> 1401
 <211> 5

<212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 5 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1401
 Ser Tyr Tyr Met His
 1 5
 10 <210> 1402
 <211> 5
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 15 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1402
 Ser Tyr Tyr Met His
 20 1 5
 <210> 1403
 <211> 18
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 25 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1403
 30 Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val
 1 5 10 15
 Lys Ser
 <210> 1404
 <211> 16
 35 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 40 пептид"
 <400> 1404
 Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
 1 5 10 15
 <210> 1405
 45 <211> 18
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1405
 5 Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val
 1 5 10 15
 Lys Ser
 <210> 1406
 <211> 18
 10 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 15 <400> 1406
 Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val
 1 5 10 15
 Arg Gly
 20 <210> 1407
 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 25 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1407
 Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 30 1 5 10 15
 Gly
 <210> 1408
 <211> 17
 <212> ПРТ
 35 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 40 <400> 1408
 Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 1409
 45 <211> 18
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1409
 5 Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Thr Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val
 1 5 10 15
 Lys Ser
 <210> 1410
 <211> 17
 10 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 15 <400> 1410
 Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly
 20 <210> 1411
 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 25 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1411
 Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
 30 1 5 10 15
 Gly
 <210> 1412
 <211> 19
 <212> ПРТ
 35 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 40 <400> 1412
 Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Ala Asp Tyr Ala Ala Pro
 1 5 10 15
 Val Lys Gly
 <210> 1413
 45 <211> 18
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1413
 5 Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val
 1 5 10 15
 Arg Gly
 <210> 1414
 <211> 18
 10 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 15 <400> 1414
 Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val
 1 5 10 15
 Lys Ser
 20 <210> 1415
 <211> 18
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 25 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1415
 Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val
 30 1 5 10 15
 Arg Gly
 <210> 1416
 <211> 16
 <212> ПРТ
 35 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 40 <400> 1416
 Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15
 <210> 1417
 <211> 17
 45 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1417
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 5 1 5 10 15
 Gly
 <210> 1418
 <211> 17
 <212> ПРТ
 10 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 15 <400> 1418
 Ala Ile Ser Ser Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asn Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Asp
 <210> 1419
 20 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1419
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 30 Gly
 <210> 1420
 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 35 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1420
 40 Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 1421
 <211> 17
 45 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1421
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 5 1 5 10 15
 Gly
 <210> 1422
 <211> 17
 <212> ПРТ
 10 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 15 <400> 1422
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 1423
 20 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1423
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 30 Gly
 <210> 1424
 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 35 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1424
 40 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 1425
 <211> 17
 45 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1425
 Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 5 1 5 10 15
 Gly
 <210> 1426
 <211> 17
 <212> ПРТ
 10 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 15 <400> 1426
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 1427
 20 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1427
 Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 30 Gly
 <210> 1428
 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 35 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1428
 40 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 1429
 <211> 17
 45 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1429
 Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
 5 1 5 10 15
 Gly
 <210> 1430
 <211> 16
 <212> ПРТ
 10 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 15 <400> 1430
 Phe Thr Ser His Ser Gly Asn Val Lys Tyr Asn Pro Ser Leu Thr Gly
 1 5 10 15
 <210> 1431
 <211> 17
 20 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 25 <400> 1431
 Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly
 30 <210> 1432
 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 35 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1432
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 40 1 5 10 15
 Gly
 <210> 1433
 <211> 17
 <212> ПРТ
 45 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический

пептид"

<400> 1433

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

5 Gly

<210> 1434

<211> 17

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

10 <220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 1434

15 Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 1435

<211> 17

20 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

25 <400> 1435

Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln

1 5 10 15

Gly

30 <210> 1436

<211> 16

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

35 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 1436

Leu Ile Asp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser Leu Arg Thr

40 1 5 10 15

<210> 1437

<211> 16

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

45 <220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 1437
 Gln Ile Tyr His Ser Gly Thr Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Gly Ser
 1 5 10 15
 <210> 1438
 5 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 10 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1438
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 15 Gly
 <210> 1439
 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 20 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1439
 25 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 1440
 <211> 17
 30 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 35 пептид"
 <400> 1440
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly
 40 <210> 1441
 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 45 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1441

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly
<210> 1442
5 <211> 12
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
10 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид"
<400> 1442
Glu Val Thr Gly Asp Leu Glu Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10
15 <210> 1443
<211> 18
<212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
20 <221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид"
<400> 1443
Gln Ser Thr Pro Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Ser Gly Asp Ala Phe
25 1 5 10 15
Asp Ile
<210> 1444
<211> 13
<212> ПРТ
30 <213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид"
35 <400> 1444
Asp Leu Gly Trp Ile Ala Val Ala Gly Thr Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 1445
<211> 15
40 <212> ПРТ
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
45 пептид"
<400> 1445
Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val
1 5 10 15

<210> 1446
 <211> 13
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 5 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1446
 10 Gly Leu Ser Ser Trp His Phe His Asp Ala Leu Asp Ile
 1 5 10
 <210> 1447
 <211> 15
 <212> ПРТ
 15 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 20 <400> 1447
 Asp Lys Gly Gly Gly Tyr Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Ser Asp Tyr
 1 5 10 15
 <210> 1448
 <211> 9
 25 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 30 пептид"
 <400> 1448
 Glu Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Ala Tyr
 1 5
 <210> 1449
 35 <211> 13
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 40 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1449
 Asp Tyr Trp Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Thr Leu Asp Tyr
 1 5 10
 45 <210> 1450
 <211> 19
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 5 <400> 1450
 Ala Gly Leu Ala Leu Tyr Ser Asn Tyr Val Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
 1 5 10 15
 Met Asp Val
 <210> 1451
 10 <211> 5
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 15 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1451
 Gly Ala Thr Asp Val
 1 5
 20 <210> 1452
 <211> 15
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 25 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1452
 Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val
 30 1 5 10 15
 <210> 1453
 <211> 15
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 35 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1453
 40 Glu Glu Ser Ser Ser Gly Trp Tyr Glu Gly Asn Trp Phe Asp Pro
 1 5 10 15
 <210> 1454
 <211> 15
 <212> ПРТ
 45 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический

пептид"

<400> 1454
 Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val
 1 5 10 15

5 <210> 1455
 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

10 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 1455
 Gly Arg Met Asp Thr Ala Met Ala Gln Ile
 1 5 10

15 <210> 1456
 <211> 8
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

20 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 1456
 25 Asp Leu Asp Val Ser Leu Asp Ile
 1 5
 <210> 1457
 <211> 14
 <212> ПРТ

30 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

35 <400> 1457
 Val His Ser Ser Gly Tyr Tyr His Pro Gly Pro Asn Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 1458
 <211> 9

40 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

45 <400> 1458
 Glu Ala Gly Val Val Ala Val Asp Tyr
 1 5

<210> 1459
 <211> 13
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 5 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1459
 10 Glu Pro Leu Phe Gly Val Val Glu Glu Asp Val Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 1460
 <211> 11
 <212> ПРТ
 15 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 20 <400> 1460
 Gly Ser Gly Ser Leu Gly Asp Ala Phe Asp Ile
 1 5 10
 <210> 1461
 <211> 12
 25 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 30 пептид"
 <400> 1461
 Asp Gly Phe Gly Glu Leu Ser Gly Ala Phe Asp Ile
 1 5 10
 <210> 1462
 35 <211> 13
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 40 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1462
 Gly Pro Ile Gly Cys Ser Gly Gly Ser Cys Leu Asp Tyr
 1 5 10
 45 <210> 1463
 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 5 <400> 1463
 Gly Ser Tyr Gly Asp Tyr Gly Asp Ala Phe Asp Ile
 1 5 10
 <210> 1464
 <211> 9
 10 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 15 <400> 1464
 Asp His Lys Val Val Arg Phe Gly Tyr
 1 5
 <210> 1465
 20 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1465
 Gly Asp Tyr Tyr Met Asp Val
 1 5
 30 <210> 1466
 <211> 15
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 35 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1466
 Asp Gly Pro Ile Arg Tyr Phe Asp His Ser Lys Ala Phe Asp Ile
 40 1 5 10 15
 <210> 1467
 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 45 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 1467
 Glu Met Asp Asp Ser Ser Gly Pro Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 1468
 5 <211> 14
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 10 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1468
 Gly Phe Leu Arg Gly Gly Asp Cys Cys Gly Ala Leu Asp Ile
 1 5 10
 15 <210> 1469
 <211> 13
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 20 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1469
 Gly Leu Asp Pro Leu Phe Ala Tyr Asp Ala Phe Glu Ile
 25 1 5 10
 <210> 1470
 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 30 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1470
 35 Asp Asp Phe Trp Ser Gly Ser Val Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 1471
 <211> 13
 <212> ПРТ
 40 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 45 <400> 1471
 Glu Asp Asp Ser Ser Gly Tyr Thr Ser Pro Phe Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 1472

<211> 16
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1472
 Glu Pro Ala Ser Ser Ser Trp Tyr Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val
 10 1 5 10 15
 <210> 1473
 <211> 13
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 15 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1473
 20 Gly Asp Ser Asn Tyr Trp Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10
 <210> 1474
 <211> 9
 <212> ПРТ
 25 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 30 <400> 1474
 Phe Ser Ser Ser Asp Ser Tyr Asp Tyr
 1 5
 <210> 1475
 <211> 17
 35 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 40 <400> 1475
 Ile Tyr Gly Gly Asp Arg Thr Asn Thr Gln Ala Pro Tyr Phe Phe Asp
 1 5 10 15
 Leu
 45 <210> 1476
 <211> 13
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 5 <400> 1476
 Asp Tyr Leu Glu Leu Ala Thr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10
 <210> 1477
 <211> 15
 10 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 15 <400> 1477
 Asp Leu Ala Ala Ala Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10 15
 <210> 1478
 20 <211> 13
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1478
 Asp Asp Asp Phe Trp Ser Gly Ser Gly Ala Phe Asp Ile
 1 5 10
 30 <210> 1479
 <211> 14
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 35 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1479
 Pro Glu Gly Val Ser Tyr Tyr Asp Ser Ser Val Leu Asp Tyr
 40 1 5 10
 <210> 1480
 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 45 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 1480
 Gly Gly Tyr Gly Asp Tyr Leu Asp Ala Phe Asp Ile
 1 5 10
 <210> 1481
 5 <211> 5
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 10 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1481
 Asp Tyr Ala Phe His
 1 5
 15 <210> 1482
 <211> 5
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 20 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1482
 Lys Tyr Gly Met Asn
 25 1 5
 <210> 1483
 <211> 5
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 30 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1483
 35 Asp Tyr Tyr Met Ala
 1 5
 <210> 1484
 <211> 7
 <212> ПРТ
 40 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 45 <400> 1484
 Thr Tyr Gly Met Ser Val Gly
 1 5
 <210> 1485

<211> 5
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1485
 Ser Ser Gly Met Gln
 10 1 5
 <210> 1486
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 15 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1486
 20 Thr His Gly Met Gly Val Gly
 1 5
 <210> 1487
 <211> 7
 <212> ПРТ
 25 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 30 <400> 1487
 Thr Ser Gly Met Val Val Ser
 1 5
 <210> 1488
 <211> 5
 35 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 40 пептид"
 <400> 1488
 Gly Tyr Ala Met His
 1 5
 <210> 1489
 45 <211> 5
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1489
 5 Asp Tyr Tyr Met Ala
 1 5
 <210> 1490
 <211> 5
 <212> ПРТ
 10 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 15 <400> 1490
 Ser Ser Gly Met Gln
 1 5
 <210> 1491
 <211> 5
 20 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 25 <400> 1491
 Asp Tyr Ala Phe His
 1 5
 <210> 1492
 30 <211> 5
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 35 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1492
 Lys Tyr Gly Met Asn
 1 5
 40 <210> 1493
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 45 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1493

Thr Tyr Gly Met Ser Val Gly
 1 5
 <210> 1494
 <211> 7
 5 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 10 пептид"
 <400> 1494
 Thr His Gly Met Gly Val Gly
 1 5
 <210> 1495
 15 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 20 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1495
 Thr Ser Gly Met Val Val Ser
 1 5
 25 <210> 1496
 <211> 5
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 30 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1496
 Gly Tyr Ala Met His
 35 1 5
 <210> 1497
 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 40 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1497
 45 Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Lys Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 1498

<211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1498
 Ser Ile Ser Ser Thr Ser Ile Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Val Lys
 10 1 5 10 15
 Gly
 <210> 1499
 <211> 16
 <212> ПРТ
 15 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 20 <400> 1499
 Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly
 1 5 10 15
 <210> 1500
 <211> 16
 25 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 30 <400> 1500
 Asp Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys His Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asn
 1 5 10 15
 <210> 1501
 35 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 40 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1501
 Gly Ile Tyr Tyr Asp Ser Tyr Lys Lys Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 45 Gly
 <210> 1502
 <211> 16
 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 5 пептид"
 <400> 1502
 Asn Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asn
 1 5 10 15
 <210> 1503
 <211> 16
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 15 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1503
 Ala Ile Ala Trp Asp Gly Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15
 20 <210> 1504
 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1504
 Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Lys Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
 30 1 5 10 15
 Gly
 <210> 1505
 <211> 16
 <212> ПРТ
 35 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 40 <400> 1505
 Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly
 1 5 10 15
 <210> 1506
 <211> 17
 45 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1506
 Gly Ile Tyr Tyr Asp Ser Tyr Lys Lys Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 5 1 5 10 15
 Gly
 <210> 1507
 <211> 17
 <212> ПРТ
 10 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 15 <400> 1507
 Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Lys Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 1508
 20 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 25 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1508
 Ser Ile Ser Ser Thr Ser Ile Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Val Lys
 1 5 10 15
 30 Gly
 <210> 1509
 <211> 16
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 35 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1509
 40 Asp Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys His Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asn
 1 5 10 15
 <210> 1510
 <211> 16
 <212> ПРТ
 45 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический

пептид"

<400> 1510
 Asn Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asn
 1 5 10 15

5 <210> 1511
 <211> 16
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

10 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 1511
 Ala Ile Ala Trp Asp Gly Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

15 <210> 1512
 <211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность

20 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 1512
 Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Lys Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
 1 5 10 15

25 Gly
 <210> 1513
 <211> 12

30 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

35 <400> 1513
 Gly Ala Tyr Tyr Gly Tyr Arg Asp Trp Phe Thr Tyr
 1 5 10

<210> 1514

40 <211> 8
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник

45 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"

<400> 1514
 His Asp Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr

1 5
 <210> 1515
 <211> 11
 <212> ПРТ
 5 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 10 <400> 1515
 His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala Tyr
 1 5 10
 <210> 1516
 <211> 14
 15 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 20 пептид"
 <400> 1516
 Ser Ser Thr Thr Asp Gly Ile Val Thr Tyr Val Met Asp Val
 1 5 10
 <210> 1517
 25 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 30 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1517
 Ser Ala Tyr Tyr Gly Tyr Lys Asp Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10
 35 <210> 1518
 <211> 13
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 40 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1518
 Ile Glu Gly Ser Pro Val Val Thr Thr Val Phe Asp Tyr
 45 1 5 10
 <210> 1519
 <211> 12
 <212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 5 пептид"
 <400> 1519
 Arg Asp Tyr Asp Val Gly Tyr Tyr Tyr Phe Asp Phe
 1 5 10
 <210> 1520
 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 15 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1520
 Ser Thr Tyr Tyr Gly Tyr Lys Asp Trp Phe Ala Tyr
 1 5 10
 20 <210> 1521
 <211> 11
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 25 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1521
 His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala Tyr
 30 1 5 10
 <210> 1522
 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 35 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид"
 <400> 1522
 40 Ser Ala Tyr Tyr Gly Tyr Lys Asp Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 1523
 <211> 12
 <212> ПРТ
 45 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический

пептид"

<400> 1523
 Gly Ala Tyr Tyr Gly Tyr Arg Asp Trp Phe Thr Tyr
 1 5 10

5 <210> 1524
 <211> 8
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

10 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1524
 His Asp Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr
 1 5

15 <210> 1525
 <211> 14
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

20 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1525
 Ser Ser Thr Thr Asp Gly Ile Val Thr Tyr Val Met Asp Val
 1 5 10

25 <210> 1526
 <211> 13
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

30 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1526
 Ile Glu Gly Ser Pro Val Val Thr Thr Val Phe Asp Tyr
 1 5 10

35 <210> 1527
 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

40 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1527
 Arg Asp Tyr Asp Val Gly Tyr Tyr Tyr Phe Asp Phe
 1 5 10

45

<210> 1528
 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 5 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 <400> 1528
 10 Ser Thr Tyr Tyr Gly Tyr Lys Asp Trp Phe Ala Tyr
 1 5 10
 <210> 1529
 <211> 10
 <212> ПРТ
 15 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид"
 20 <400> 1529
 Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr
 1 5 10

(57) Формула изобретения

- 25 1. Изолированная молекула химерного антигенного рецептора CAR, которая связывает CD22 ("CD22 CAR"), содержащая CD22-связывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен, где внутриклеточный сигнальный домен содержит костимулирующий домен или первичный сигнальный домен и где указанный CD22-связывающий домен содержит:
- 30 (i) определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (LC CDR1) с SEQ ID NO: 647, определяющую комплементарность область 2 легкой цепи (LC CDR2) с SEQ ID NO: 658 и определяющую комплементарность область 3 легкой цепи (LC CDR3) с SEQ ID NO: 669; и определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (HC CDR1) с SEQ ID NO: 497 или SEQ ID NO: 1344, определяющую комплементарность
- 35 область 2 тяжелой цепи (HC CDR2) с SEQ ID NO: 508 или SEQ ID NO: 1353 и определяющую комплементарность область 3 тяжелой цепи (HC CDR3) с SEQ ID NO: 519 или SEQ ID NO: 1362;
- 40 (ii) LC CDR1 с SEQ ID NO: 648, LC CDR2 с SEQ ID NO: 659 и LC CDR3 с SEQ ID NO: 670; HC CDR1 с SEQ ID NO: 498 или SEQ ID NO: 1345, HC CDR2 с SEQ ID NO: 509 или SEQ ID NO: 1354 и HC CDR3 с SEQ ID NO: 520 или SEQ ID NO: 1363;
- (iii) LC CDR1 с SEQ ID NO: 523, LC CDR2 с SEQ ID NO: 562 и LC CDR3 с SEQ ID NO: 601; HC CDR1 с SEQ ID NO: 144 или SEQ ID NO: 1366, HC CDR2 с SEQ ID NO: 183 или SEQ ID NO: 1405 и HC CDR3 с SEQ ID NO: 451 или SEQ ID NO: 1444;
- 45 (iv) LC CDR1 с SEQ ID NO: 526, LC CDR2 с SEQ ID NO: 565 и LC CDR3 с SEQ ID NO: 604; HC CDR1 с SEQ ID NO: 147 или SEQ ID NO: 1369, HC CDR2 с SEQ ID NO: 186 или SEQ ID NO: 1408 и HC CDR3 с SEQ ID NO: 454 или SEQ ID NO: 1447;
- (v) LC CDR1 с SEQ ID NO: 528, LC CDR2 с SEQ ID NO: 567 и LC CDR3 с SEQ ID NO: 606; HC CDR1 с SEQ ID NO: 149 или SEQ ID NO: 1371, HC CDR2 с SEQ ID NO: 188 или

SEQ ID NO: 1410 и HC CDR3 с SEQ ID NO: 456 или SEQ ID NO: 1449;

(vi) LC CDR1 с SEQ ID NO: 529, LC CDR2 с SEQ ID NO: 568 и LC CDR3 с SEQ ID NO: 607; HC CDR1 с SEQ ID NO: 150 или SEQ ID NO: 1372, HC CDR2 с SEQ ID NO: 189 или SEQ ID NO: 1411 и HC CDR3 с SEQ ID NO: 457 или SEQ ID NO: 1450;

(vii) LC CDR1 с SEQ ID NO: 531, LC CDR2 с SEQ ID NO: 570 и LC CDR3 с SEQ ID NO: 609; HC CDR1 с SEQ ID NO: 152 или SEQ ID NO: 1374, HC CDR2 с SEQ ID NO: 191 или SEQ ID NO: 1413 и HC CDR3 с SEQ ID NO: 459 или SEQ ID NO: 1452;

(viii) LC CDR1 с SEQ ID NO: 533, LC CDR2 с SEQ ID NO: 572 и LC CDR3 с SEQ ID NO: 611; HC CDR1 с SEQ ID NO: 154 или SEQ ID NO: 1376, HC CDR2 с SEQ ID NO: 193 или SEQ ID NO: 1415 и HC CDR3 с SEQ ID NO: 461 или SEQ ID NO: 1454;

(ix) LC CDR1 с SEQ ID NO: 551, LC CDR2 с SEQ ID NO: 590 и LC CDR3 с SEQ ID NO: 629; HC CDR1 с SEQ ID NO: 172 или SEQ ID NO: 1394, HC CDR2 с SEQ ID NO: 440 или SEQ ID NO: 1433 и HC CDR3 с SEQ ID NO: 479 или SEQ ID NO: 1472; или

(x) LC CDR1 с SEQ ID NO: 552, LC CDR2 с SEQ ID NO: 591 и LC CDR3 с SEQ ID NO: 630; HC CDR1 с SEQ ID NO: 173 или SEQ ID NO: 1395, HC CDR2 с SEQ ID NO: 441 или SEQ ID NO: 1434 и HC CDR3 с SEQ ID NO: 480 или SEQ ID NO: 1473.

2. Молекула CD22 CAR по п. 1, где CD22-антигенсвязывающий домен содержит: вариабельную область легкой цепи с SEQ ID NO: 690 или вариабельную область легкой цепи с по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью с ней; и/или

вариабельную область тяжелой цепи с SEQ ID NO: 680 или вариабельную область легкой цепи с по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью с ней.

3. Молекула CD22 CAR по п. 1, где CD22-антигенсвязывающий домен содержит:

вариабельную область легкой цепи с SEQ ID NO: 689 или вариабельную область легкой цепи с по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью с ней; и/или

вариабельную область тяжелой цепи с SEQ ID NO: 679 или вариабельную область легкой цепи с по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью с ней.

4. Молекула CD22 CAR по п. 2 или 3, содержащая (Gly4-Ser)_n линкер, где n равно 1, 2, 3 или 4 (SEQ ID NO: 53).

5. Молекула CD22 CAR по любому из пп. 1, 2 или 4, содержащая аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 140 или аминокислотную последовательность с 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью с ней.

6. Молекула CD22 CAR по любому из пп. 1, 3 или 4, содержащая аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139 или аминокислотную последовательность с 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью с ней.

7. Молекула CD22 CAR по любому из пп. 1-6, где трансмембранный домен содержит трансмембранный домен альфа-, бета- или дзета-цепи Т-клеточного рецептора, CD28, CD3-эпсилон, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 или CD154.

8. Молекула CD22 CAR по любому из пп. 1-7, где антигенсвязывающий домен соединен с трансмембранным доменом через шарнирную область.

9. Молекула CD22 CAR по п. 8, где:

(i) шарнирная область содержит шарнир CD8, представленный в SEQ ID NO: 14; и/или

(ii) трансмембранный домен содержит трансмембранный домен CD8, представленный

в SEQ ID NO: 15.

10. Молекула CD22 CAR по любому из пп. 1-9, где внутриклеточный сигнальный домен, содержащий костимулирующий домен, содержит функциональный сигнальный домен OX40, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278) или 4-1BB (CD137).

11. Молекула CD22 CAR по любому из пп. 1-10, где внутриклеточный сигнальный домен содержит последовательность SEQ ID NO: 16 или SEQ ID NO: 51 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью к ней.

12. Молекула CD22 CAR по любому из пп. 1-11, где внутриклеточный сигнальный домен содержит:

(i) функциональный сигнальный домен 4-1BB и/или функциональный сигнальный домен CD3-дзета;

(ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17 или SEQ ID NO: 43; или

(iii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16 и аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17 или SEQ ID NO: 43.

13. Молекула CD22 CAR по любому из пп. 1-12, дополнительно содержащая:

(i) лидерную последовательность; и/или

(ii) сайт расщепления протеазой P2A или сайт расщепления протеазой T2A.

14. Молекула CD22 по п. 13, где:

(i) лидерная последовательность содержит SEQ ID NO: 13;

(ii) сайт расщепления протеазой P2A имеет последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1329; и/или

(iii) сайт расщепления протеазой T2A имеет последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1328.

15. Молекула CD22 CAR по любому из пп. 1-14, где анти-CD22-связывающий домен представляет собой scFv.

16. Молекула CD22 CAR по п. 1, содержащая от N-конца к С-концу:

(i) лидерную последовательность с SEQ ID NO: 13;

(ii) HC CDR1 с SEQ ID NO: 498 или SEQ ID NO: 1345;

(iii) HC CDR2 с SEQ ID NO: 509 или SEQ ID NO: 1354;

(iv) HC CDR3 с SEQ ID NO: 520 или SEQ ID NO: 1363;

(v) LC CDR1 с SEQ ID NO: 648;

(vi) LC CDR2 с SEQ ID NO: 659;

(vii) LC CDR3 с SEQ ID NO: 670;

(viii) шарнир CD8 с SEQ ID NO: 14;

(ix) трансмембранный домен CD8 с SEQ ID NO: 15;

(x) функциональный сигнальный домен 4-1BB с SEQ ID NO: 16; и

(xi) функциональный сигнальный домен CD3-дзета с SEQ ID NO: 43.

17. Изолированная молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая химерный антигенный рецептор (CAR), который связывает CD22 ("CD22 CAR"), где CAR содержит антитело или фрагмент антитела, который включает CD22-связывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен, где внутриклеточный сигнальный домен содержит костимулирующий домен и первичный сигнальный домен и где указанный CD22-связывающий домен содержит:

(i) определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (LC CDR1) с SEQ ID NO: 647, определяющую комплементарность область 2 легкой цепи (LC CDR2) с SEQ

ID NO: 658 и определяющую комплементарность область 3 легкой цепи (LC CDR3) с SEQ ID NO: 669; и определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (HC CDR1) с SEQ ID NO: 497 или SEQ ID NO: 1344, определяющую комплементарность область 2 тяжелой цепи (HC CDR2) с SEQ ID NO: 508 или SEQ ID NO: 1353 и

5 определяющую комплементарность область 3 тяжелой цепи (HC CDR3) с SEQ ID NO: 519 или SEQ ID NO: 1362;

(ii) LC CDR1 с SEQ ID NO: 648, LC CDR2 с SEQ ID NO: 659 и LC CDR3 с SEQ ID NO: 670; HC CDR1 с SEQ ID NO: 498 или SEQ ID NO: 1345, HC CDR2 с SEQ ID NO: 509 или SEQ ID NO: 1354 и HC CDR3 с SEQ ID NO: 520 или SEQ ID NO: 1363;

10 (iii) LC CDR1 с SEQ ID NO: 523, LC CDR2 с SEQ ID NO: 562 и LC CDR3 с SEQ ID NO: 601; HC CDR1 с SEQ ID NO: 144 или SEQ ID NO: 1366, HC CDR2 с SEQ ID NO: 183 или SEQ ID NO: 1405 и HC CDR3 с SEQ ID NO: 451 или SEQ ID NO: 1444;

(iv) LC CDR1 с SEQ ID NO: 526, LC CDR2 с SEQ ID NO: 565 и LC CDR3 с SEQ ID NO: 604; HC CDR1 с SEQ ID NO: 147 или SEQ ID NO: 1369, HC CDR2 с SEQ ID NO: 186 или

15 SEQ ID NO: 1408 и HC CDR3 с SEQ ID NO: 454 или SEQ ID NO: 1447;

(v) LC CDR1 с SEQ ID NO: 528, LC CDR2 с SEQ ID NO: 567 и LC CDR3 с SEQ ID NO: 606; HC CDR1 с SEQ ID NO: 149 или SEQ ID NO: 1371, HC CDR2 с SEQ ID NO: 188 или SEQ ID NO: 1410 и HC CDR3 с SEQ ID NO: 456 или SEQ ID NO: 1449;

(vi) LC CDR1 с SEQ ID NO: 529, LC CDR2 с SEQ ID NO: 568 и LC CDR3 с SEQ ID NO: 607; HC CDR1 с SEQ ID NO: 150 или SEQ ID NO: 1372, HC CDR2 с SEQ ID NO: 189 или

20 SEQ ID NO: 1411 и HC CDR3 с SEQ ID NO: 457 или SEQ ID NO: 1450;

(vii) LC CDR1 с SEQ ID NO: 531, LC CDR2 с SEQ ID NO: 570 и LC CDR3 с SEQ ID NO: 609; HC CDR1 с SEQ ID NO: 152 или SEQ ID NO: 1374, HC CDR2 с SEQ ID NO: 191 или SEQ ID NO: 1413 и HC CDR3 с SEQ ID NO: 459 или SEQ ID NO: 1452;

25 (viii) LC CDR1 с SEQ ID NO: 533, LC CDR2 с SEQ ID NO: 572 и LC CDR3 с SEQ ID NO: 611; HC CDR1 с SEQ ID NO: 154 или SEQ ID NO: 1376, HC CDR2 с SEQ ID NO: 193 или SEQ ID NO: 1415 и HC CDR3 с SEQ ID NO: 461 или SEQ ID NO: 1454;

(ix) LC CDR1 с SEQ ID NO: 551, LC CDR2 с SEQ ID NO: 590 и LC CDR3 с SEQ ID NO: 629; HC CDR1 с SEQ ID NO: 172 или SEQ ID NO: 1394, HC CDR2 с SEQ ID NO: 440 или

30 SEQ ID NO: 1433 и HC CDR3 с SEQ ID NO: 479 или SEQ ID NO: 1472; или

(x) LC CDR1 с SEQ ID NO: 552, LC CDR2 с SEQ ID NO: 591 и LC CDR3 с SEQ ID NO: 630; HC CDR1 с SEQ ID NO: 173 или SEQ ID NO: 1395, HC CDR2 с SEQ ID NO: 441 или SEQ ID NO: 1434 и HC CDR3 с SEQ ID NO: 480 или SEQ ID NO: 1473.

18. Изолированная молекула нуклеиновой кислоты CD22 CAR по п. 17, где

35 кодируемый CD22-связывающий домен содержит:

вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 690 или вариабельную область легкой цепи с по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью с ней; и/или

вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 680 или вариабельную область

40 тяжелой цепи с по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью с ней.

19. Изолированная молекула нуклеиновой кислоты CD22 CAR по п. 17, где кодируемый CD22-связывающий домен содержит:

вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 689 или вариабельную область легкой

45 цепи с по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью с ней; и/или

вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 679 или вариабельную область тяжелой цепи с по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью

с ней.

20. Изолированная молекула нуклеиновой кислоты CD22 CAR по п. 18 или 19, где кодируемый CD22-антигенсвязывающий домен содержит (Gly4-Ser)_n линкер, где n равно 1, 2, 3 или 4 (SEQ ID NO: 53).

5 21. Изолированная молекула нуклеиновой кислоты CD22 CAR по любому из пп. 17, 18 или 20, где кодируемый CD22 CAR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 140 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью с ней.

10 22. Изолированная молекула нуклеиновой кислоты CD22 CAR по любому из пп. 17, 19 или 20, где кодируемый CD22 CAR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью с ней.

15 23. Изолированная молекула нуклеиновой кислоты CD22 CAR по любому из пп. 17-22, где кодируемый трансмембранный домен содержит трансмембранный домен альфа-, бета- или дзета-цепи Т-клеточного рецептора, CD28, CD3-эпсилон, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 или CD154.

20 24. Изолированная молекула нуклеиновой кислоты CD22 CAR по любому из пп. 17-23, где кодируемый внутриклеточный сигнальный домен содержит костимулирующий домен, содержащий функциональный сигнальный домен OX40, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278) или 4-1BB (CD137).

25. Изолированная молекула нуклеиновой кислоты CD22 CAR по любому из пп. 17-24, где кодируемый внутриклеточный сигнальный домен содержит последовательность SEQ ID NO: 16 или SEQ ID NO: 51 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью с ней.

25 26. Изолированная молекула нуклеиновой кислоты CD22 CAR по любому из пп. 17-25, где внутриклеточный сигнальный домен содержит:

(i) функциональный сигнальный домен 4-1BB и/или функциональный сигнальный домен CD3-дзета;

30 (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17 или SEQ ID NO: 43; или

(iii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16 и аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17 или SEQ ID NO: 43.

27. Изолированная нуклеиновая кислота, кодирующая молекулу CAR по любому из пп. 1-16.

35 28. Вектор для получения CAR, содержащий изолированную молекулу нуклеиновой кислоты CD22 CAR по любому из пп. 17-27.

29. Вектор по п. 28, где вектор представляет собой плазмиду, вирусный вектор, лентивирусный вектор, аденовирусный вектор или ретровирусный вектор.

40 30. Вектор по п. 28 или 29, дополнительно содержащий промотор, необязательно, где промотор представляет собой промотор EF-1.

31. Вектор по любому из пп. 28-30, где вектор представляет собой *in vitro* транскрибированный вектор.

45 32. Иммунная эффекторная клетка для получения CAR, содержащего CD22-связывающий домен, где клетка содержит молекулу CD22 CAR по любому из пп. 1-16, изолированную молекулу нуклеиновой кислоты CD22 CAR по любому из пп. 17-27 или вектор по любому из пп. 28-31.

33. Иммунная эффекторная клетка по п. 32, где клетка является человеческой Т-клеткой, необязательно, где клетка является CD8+ Т-клеткой.

34. Клетка по п. 32 или 33, дополнительно экспрессирующая ингибирующий полипептид, который содержит: первый полипептид, который содержит, по меньшей мере, часть ингибирующей молекулы; и второй полипептид, который содержит положительный сигнал из внутриклеточного сигнального домена.

5 35. Способ изготовления эффекторной Т-клетки, экспрессирующей CD22 CAR, включающий трансдуцирование Т-клетки вектором по любому из пп. 28-31 или изолированной молекулой нуклеиновой кислоты CD22 CAR по любому из пп. 17-27.

36. Способ получения популяции полученных методом генной инженерии иммунных эффекторных клеток для получения CAR, содержащего CD22-связывающий домен, 10 содержащих РНК, где способ включает введение в иммунные эффекторные клетки популяции множества *in vitro* транскрибируемой РНК или синтетической РНК, где РНК содержит нуклеиновую кислоту, кодирующую молекулу CD22 CAR по любому из пп. 1-16.

37. Применение иммунной эффекторной клетки по любому из пп. 32-34 для лечения 15 млекопитающего, имеющего заболевание, связанное с экспрессией CD22.

38. Применение иммунной эффекторной клетки по любому из пп. 32-34, изолированной молекулы нуклеиновой кислоты CD22 CAR по любому из пп. 17-27 или молекулы CAR по любому из пп. 1-16 для изготовления лекарственного средства для лечения млекопитающего, имеющего заболевание, связанное с экспрессией CD22.

20 39. Применение по п. 37 или 38, где заболевание, связанное с экспрессией CD22, выбирают из пролиферативного заболевания, такого как рак или злокачественное новообразование, предракового состояния или не относящегося к раку индикатора, связанного с экспрессией CD22.

40. Применение по п. 33 или 34, где заболевание представляет собой гематологический 25 рак, выбранный из острого лейкоза, AML, миелодиспластического синдрома, острого Т-клеточного лимфоидного лейкоза (TALL), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL), острого лимфоидного лейкоза (ALL), волосатоклеточного лейкоза, пролимфоцитарной лейкемии, хронического лейкоза, хронического миелолейкоза (CML), хронической лимфоцитарной лейкемии (CLL), неходжкинской лимфомы, 30 лимфомы Ходжкина, множественной миеломы, миеломы или бластоидной плазмцитойдной дендритоклеточной неоплазии.

41. Применение по п. 37 или 38, где заболевание представляет собой острый В-клеточный лимфобластный лейкоз (BALL).

42. Применение по п. 41, где гематологический рак представляет собой BALL у детей 35 или BALL у взрослых.

43. Применение по любому из пп. 37-42, где клетку, изолированную молекулу нуклеиновой кислоты CD22 CAR, или молекулу CD22 CAR, или лекарственное средство вводят в комбинации с агентом, который повышает эффективность клетки, экспрессирующей молекулу CD22 CAR, агентом, который облегчает один или более 40 побочных эффектов, связанных с введением клетки, экспрессирующей молекулу CD22 CAR, или агентом, который лечит заболевание, связанное с экспрессией CD22.

44. Применение по любому из пп. 37-42, где клетку, изолированную молекулу нуклеиновой кислоты CD22 CAR или молекулу CD22 CAR, или лекарственное средство вводят в комбинации с химиотерапевтическим агентом, трансплантацией аутологичных 45 стволовых клеток или противолимфомной терапией, такой как мелфалан.

45. Применение по любому из пп. 37-42, где клетку, изолированную молекулу нуклеиновой кислоты CD22 CAR или молекулу CD22 CAR, или лекарственное средство вводят в комбинации с ингибирующей иммунной молекулой, например PD1, PD-L1,

CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160 или 2B4.

5

10

15

20

25

30

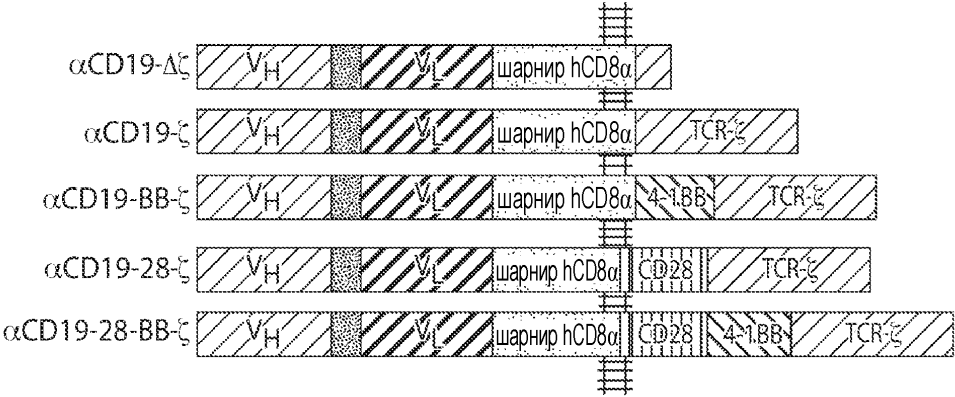
35

40

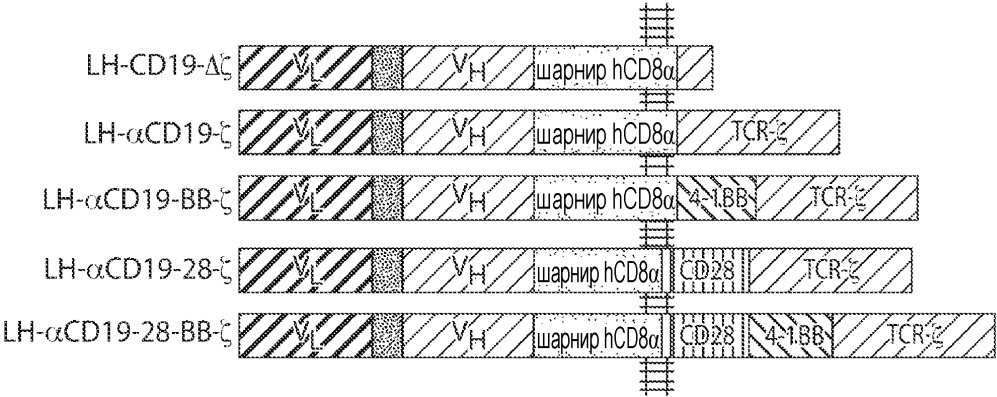
45

1

1/119



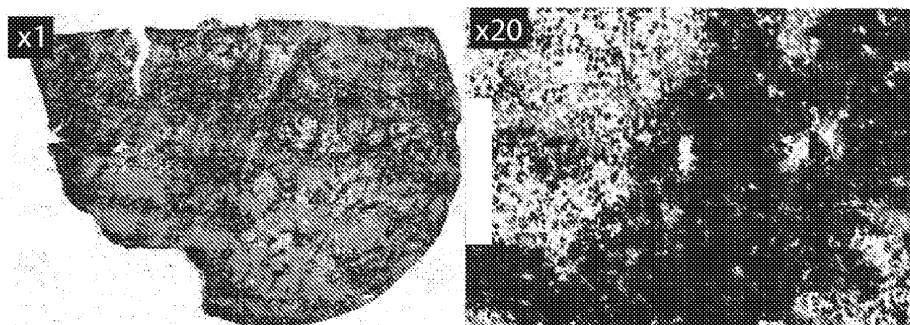
ФИГ.1А



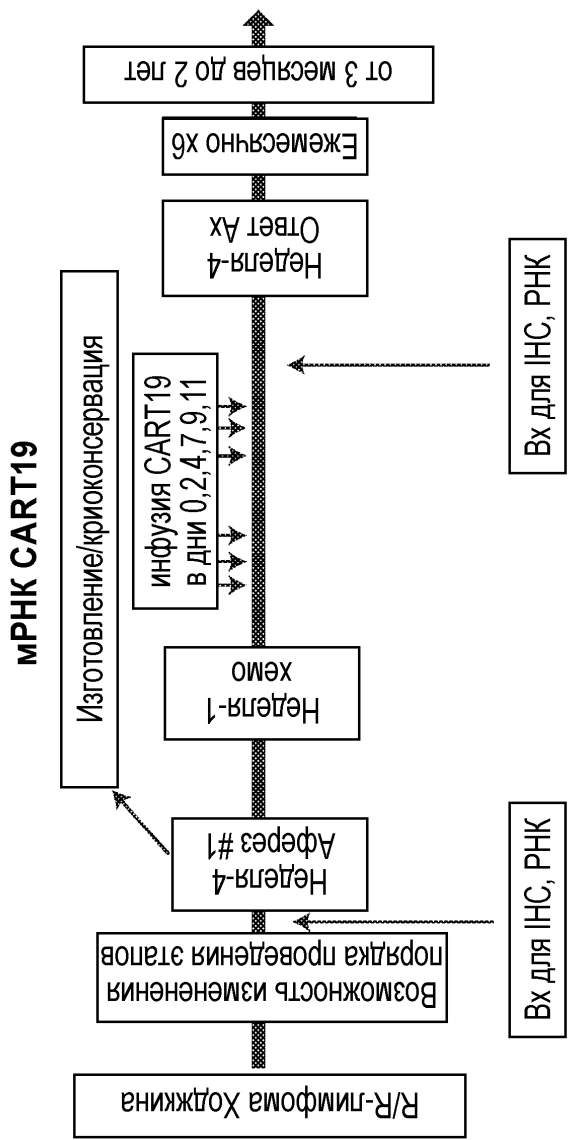
ФИГ.1В

2

2/119



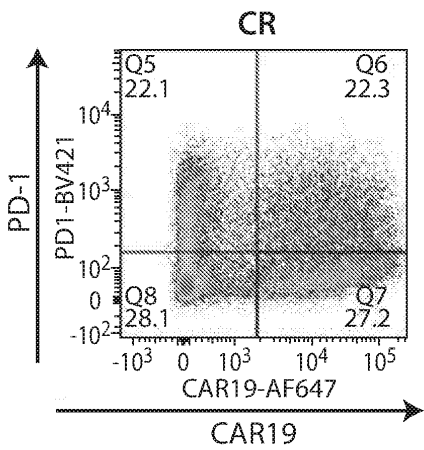
ФИГ.2



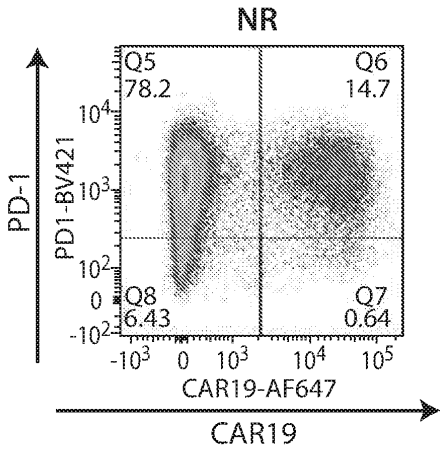
ФИГ.3

4/119

Гейтированы по CD4+



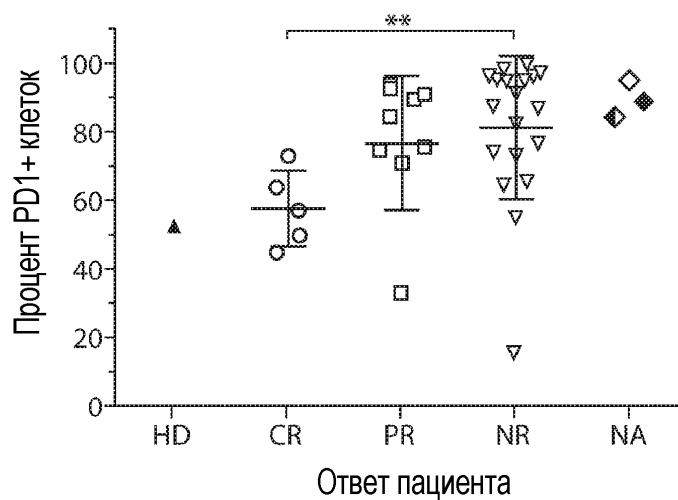
ФИГ.4А



ФИГ.4В

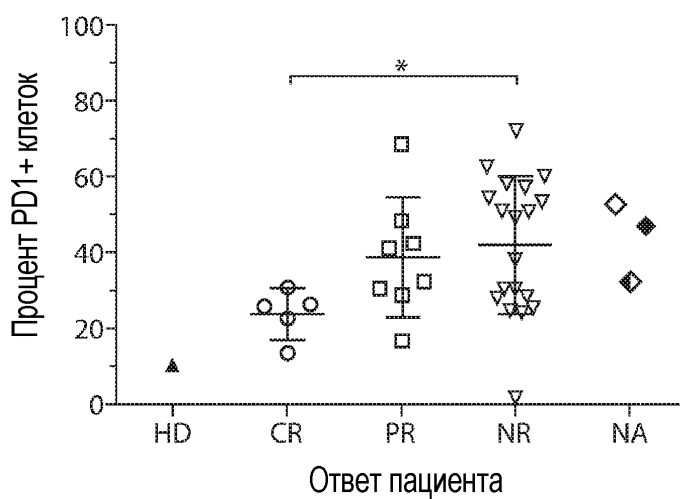
5/119

**Процент PD1+ клеток
(гейтирование по CD4+ клеткам)**



ФИГ.4С

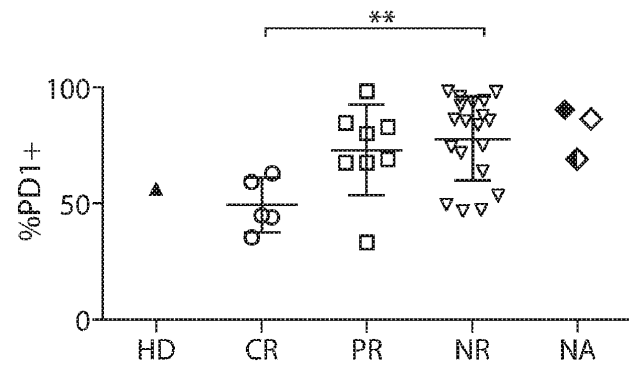
**Процент PD1+ клеток
(гейтирование по CD4+ клеткам)**



ФИГ.4D

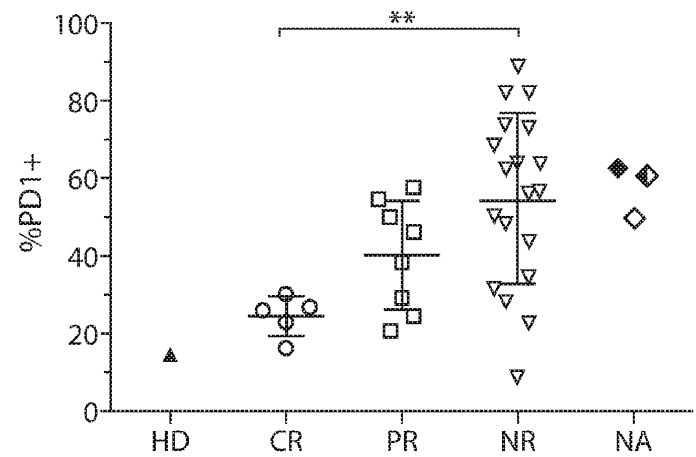
6/119

CD4+CART19 клетки



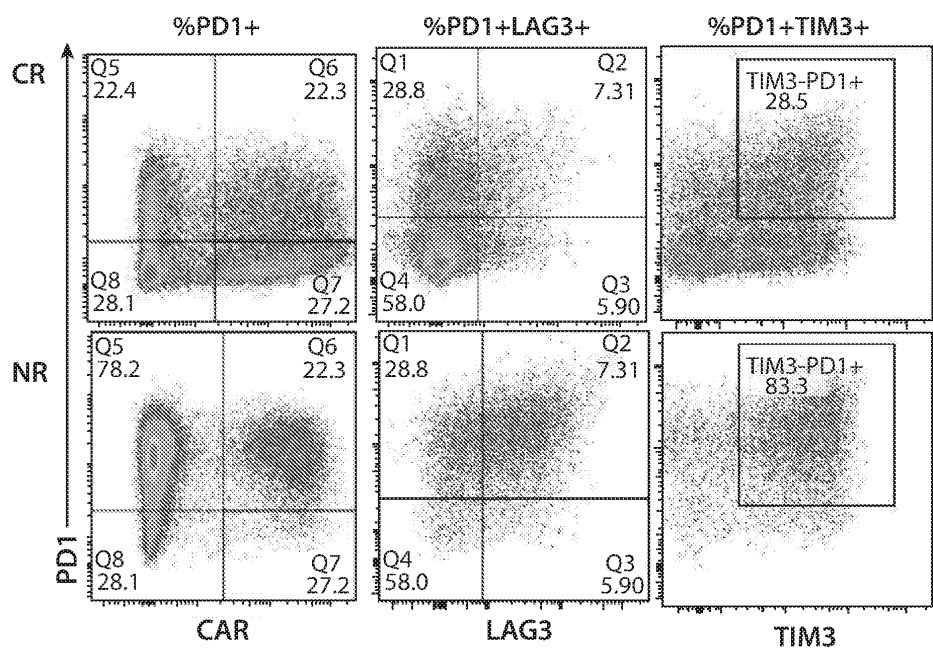
ФИГ.5А

CD8+CART19 клетки



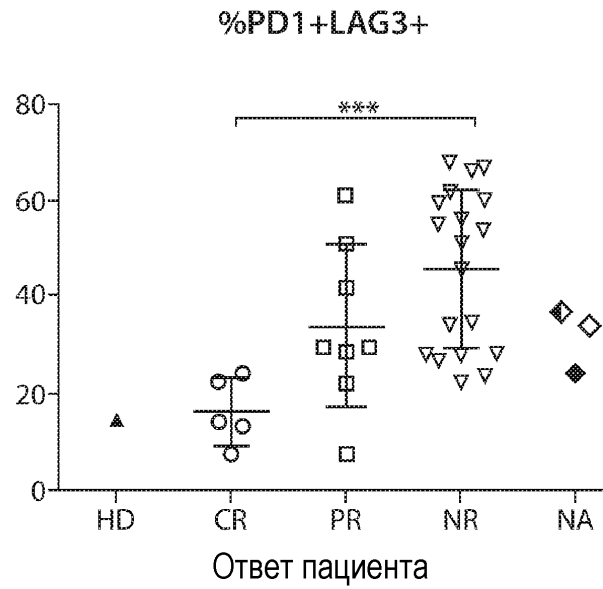
ФИГ.5В

7/119

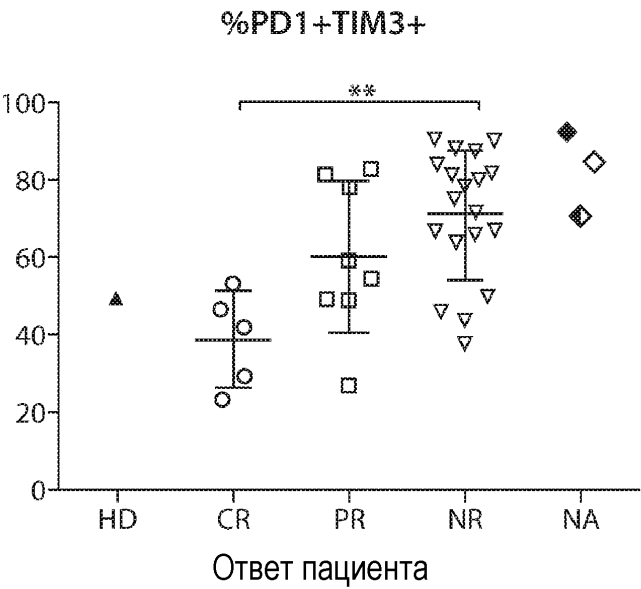


ФИГ.6

8/119

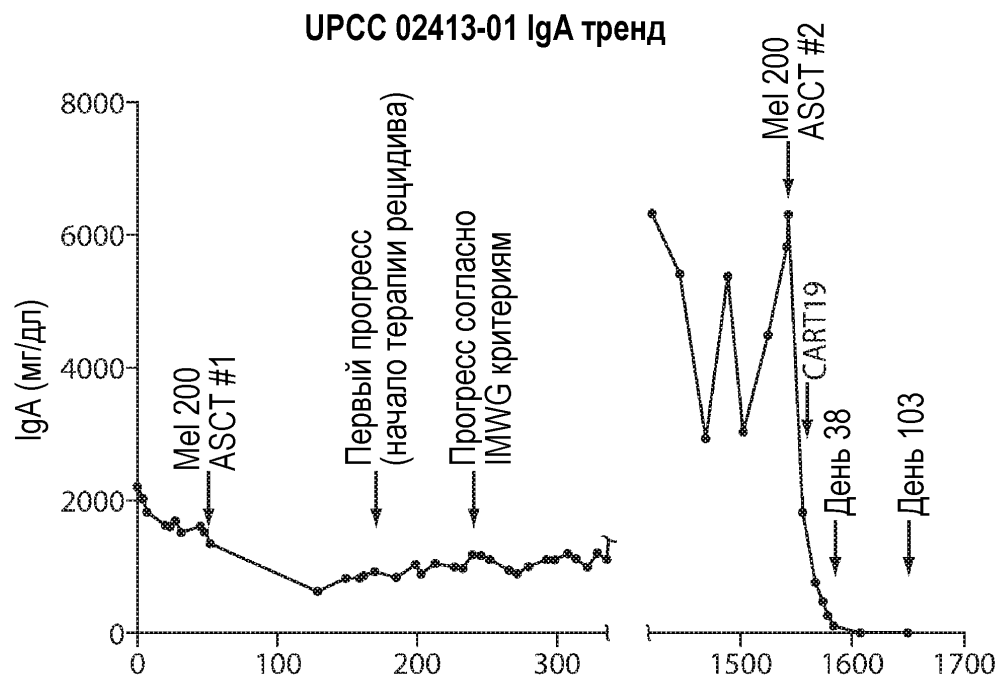


ФИГ.7А



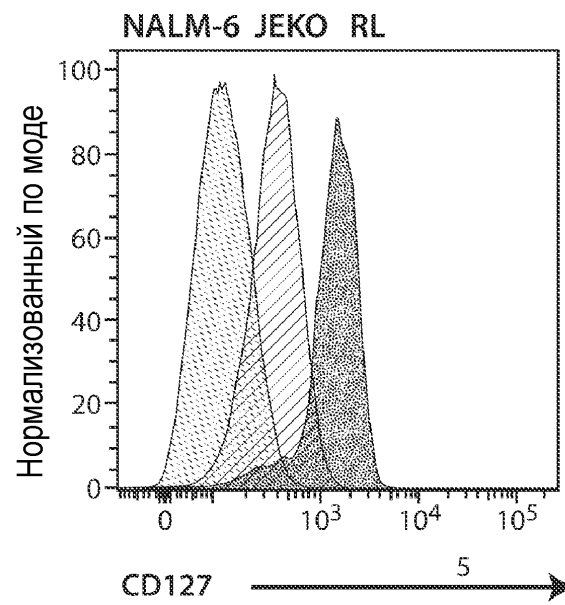
ФИГ.7В

9/119

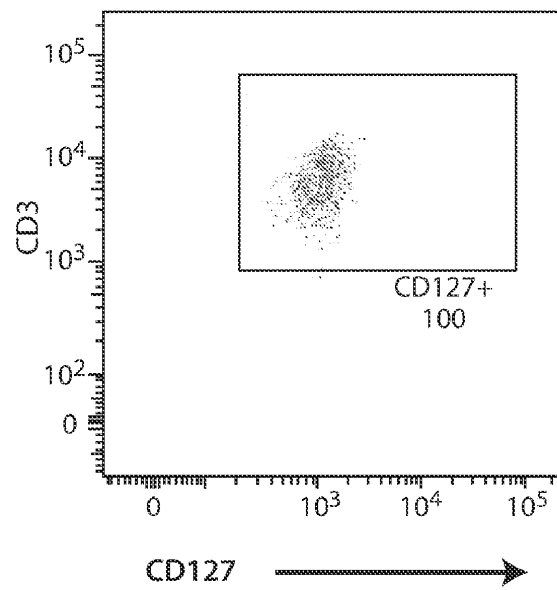


ФИГ.8

10/119

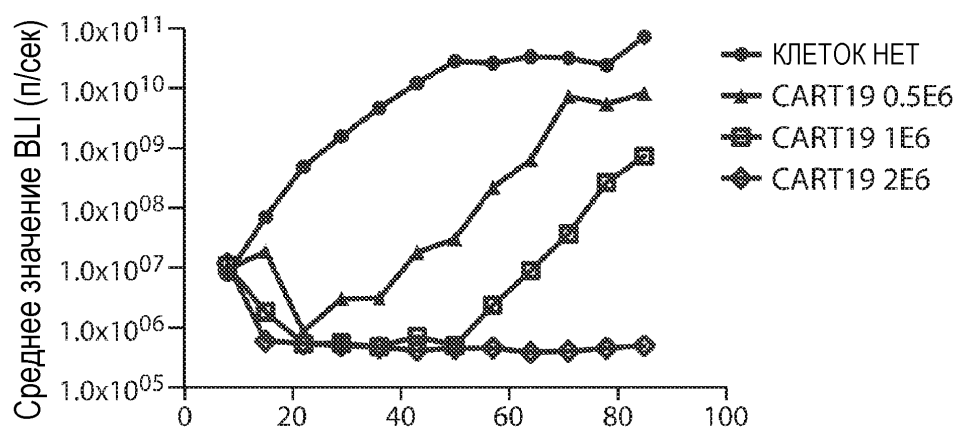


ФИГ.9А



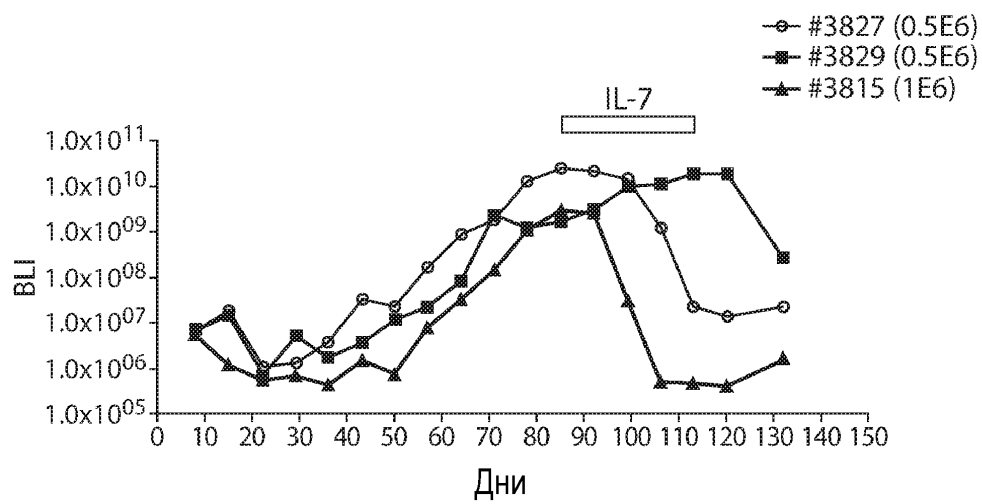
ФИГ.9В

11/119

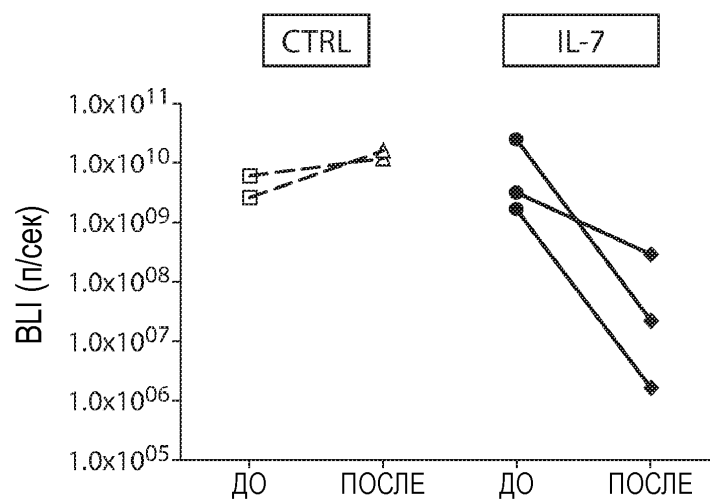


ФИГ.10А

12/119

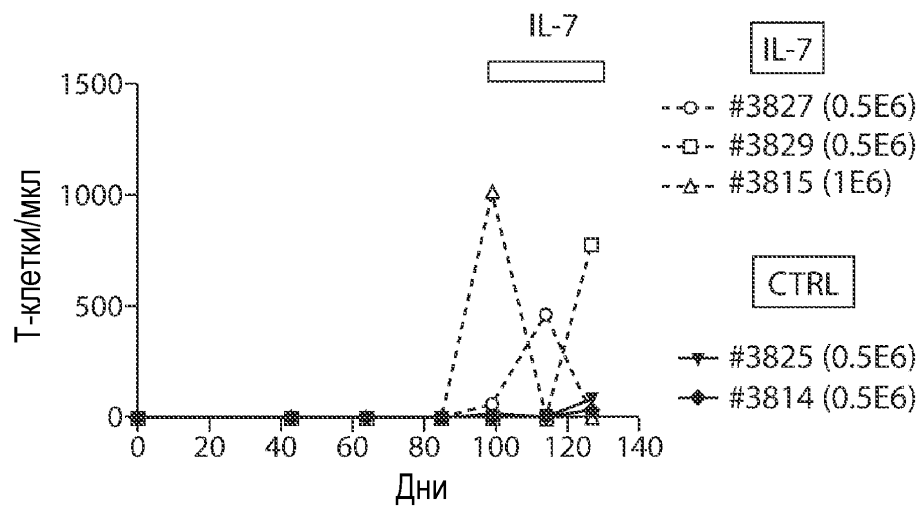


ФИГ.10В

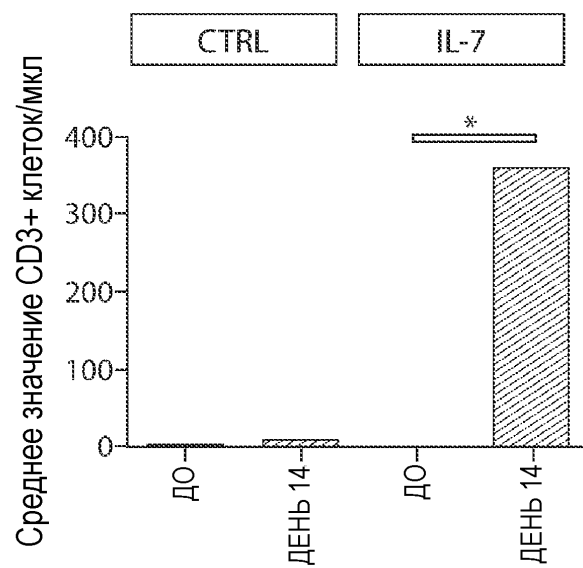


ФИГ.10С

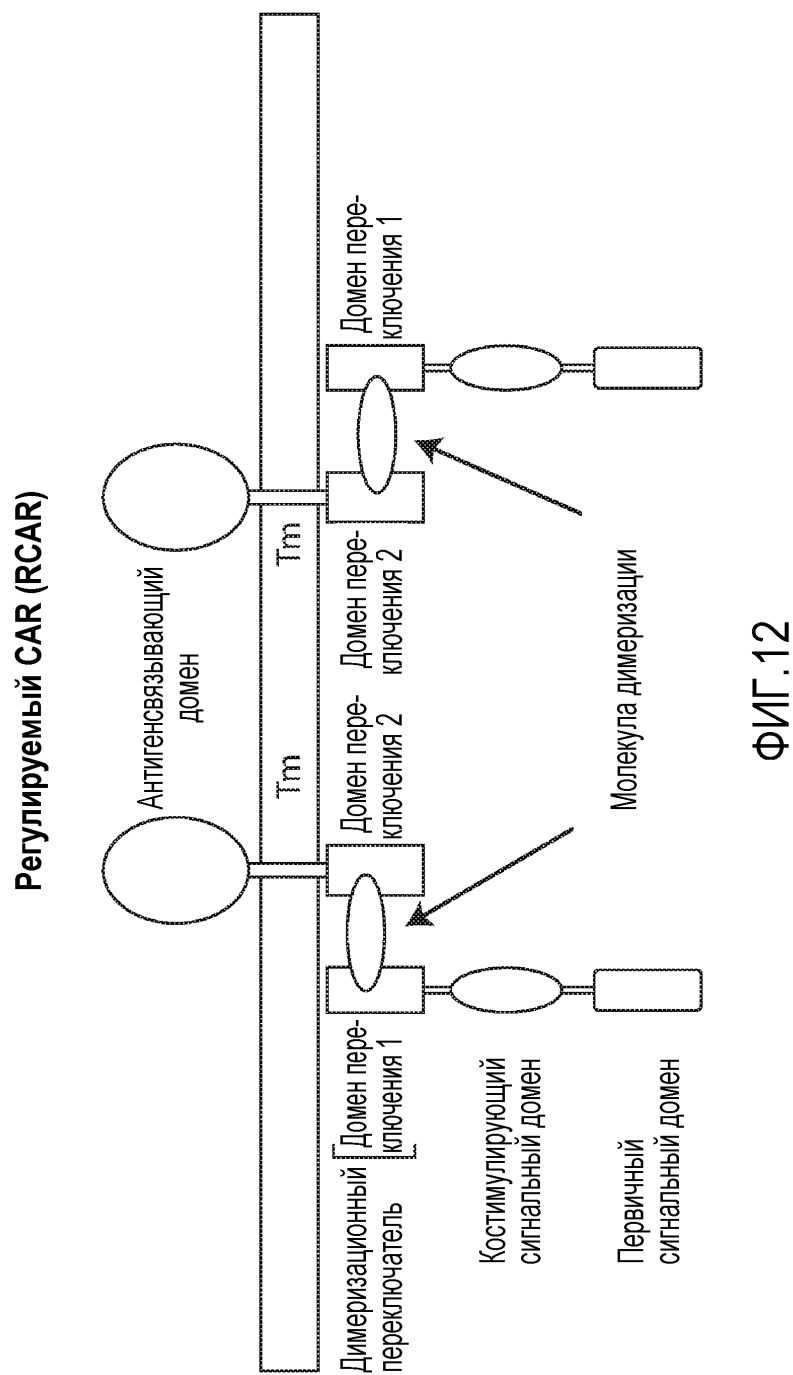
13/119



ФИГ.11А

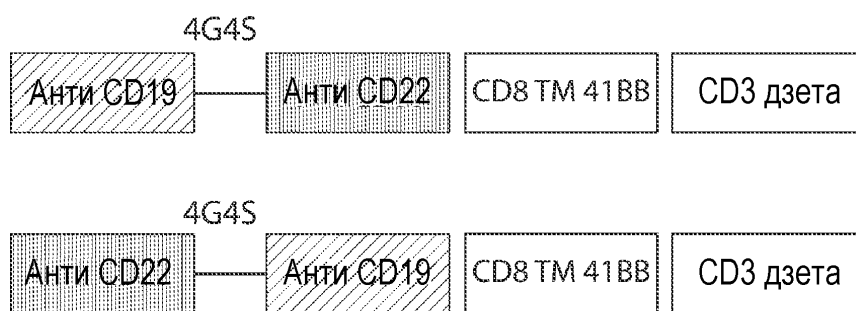


ФИГ.11В



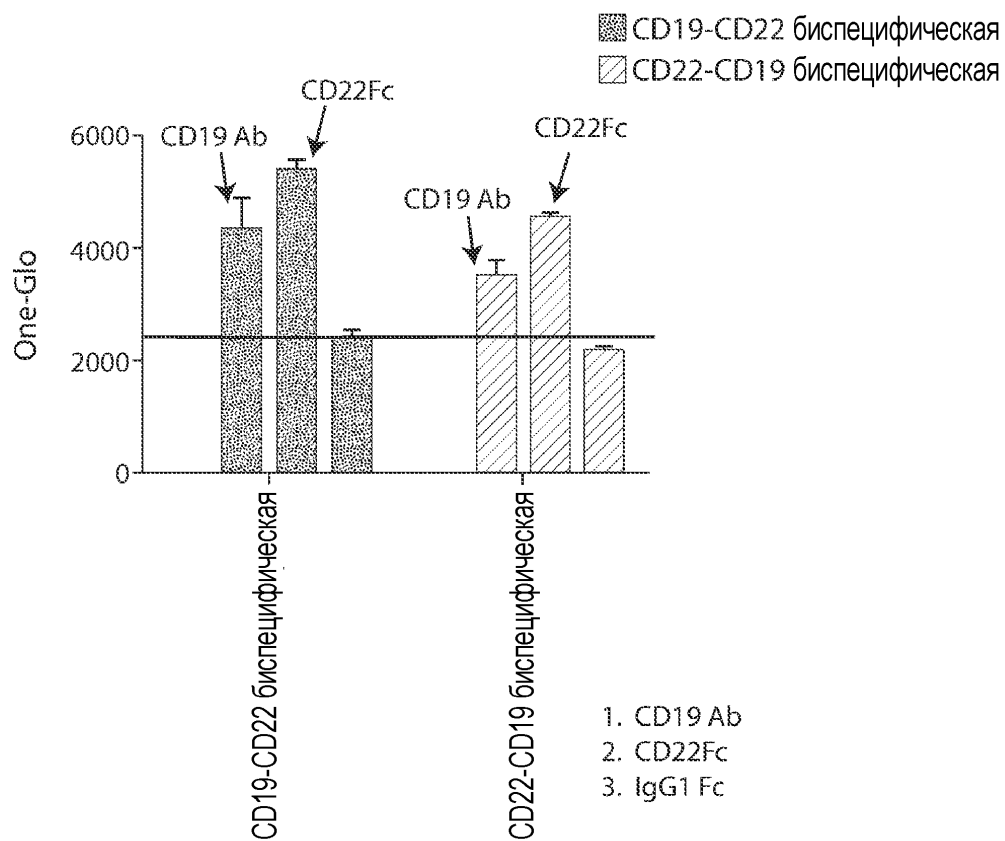
15/119

Строение биспецифической CD19/22 CAR молекулы



ФИГ.13

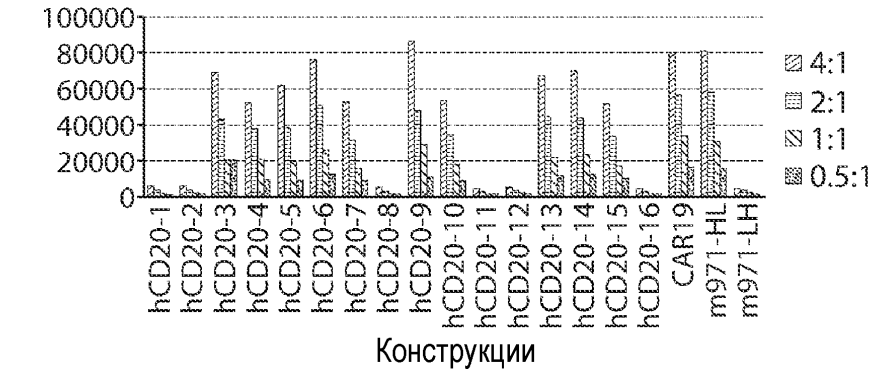
16/119

NFAT анализ биспецифической CD19/22 CAR конструкции

ФИГ.14

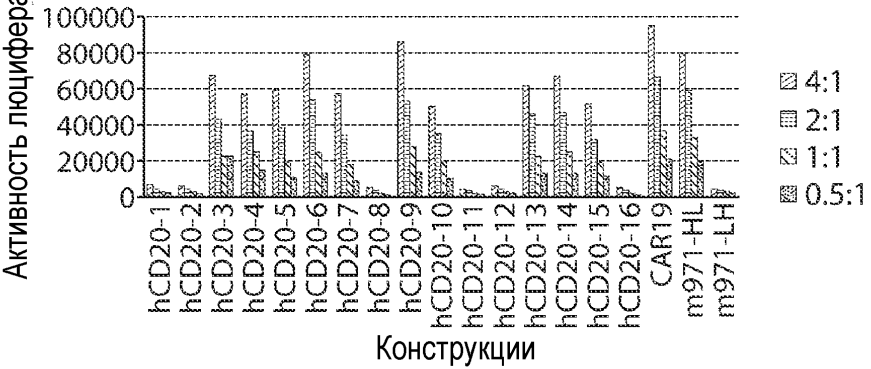
17/119

Активность люциферазы в JNL-CAR-hCD20 клетках, инициированная Daudi клетками



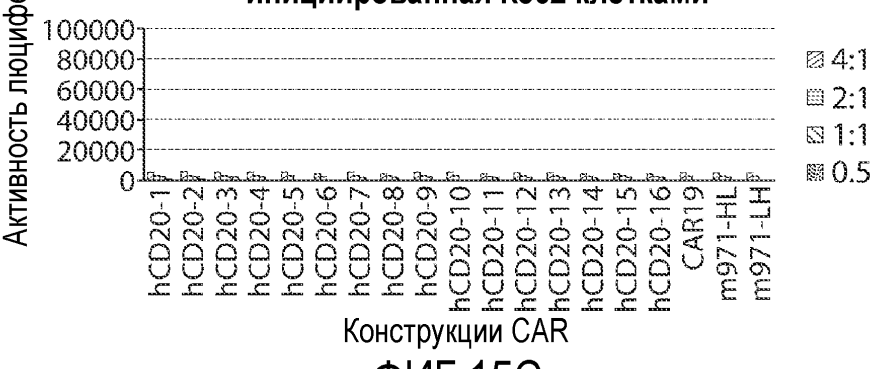
ФИГ.15А

Активность люциферазы в JNL-CAR-hCD20 клетках, инициированная Raji клетками



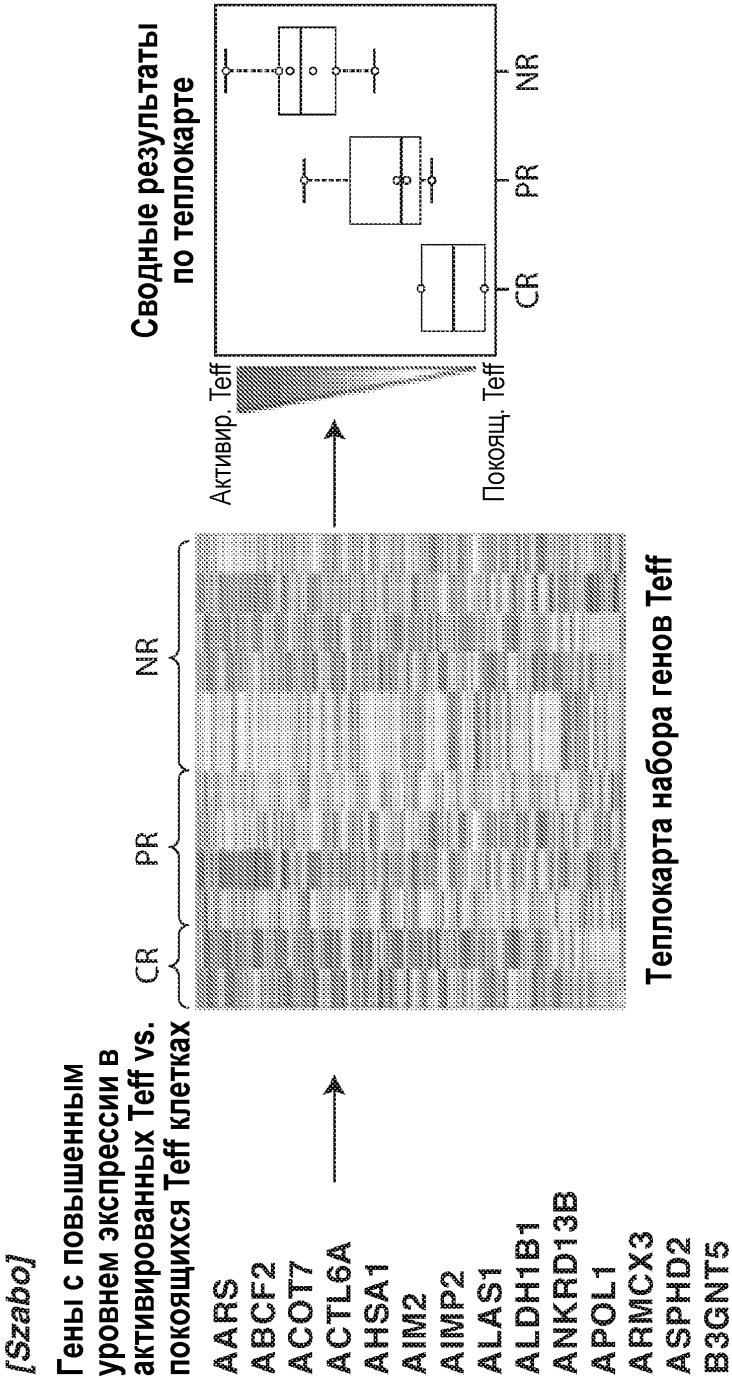
ФИГ.15В

Активность люциферазы в JNL-CAR-hCD20 клетках, инициированная K562 клетками



ФИГ.15С

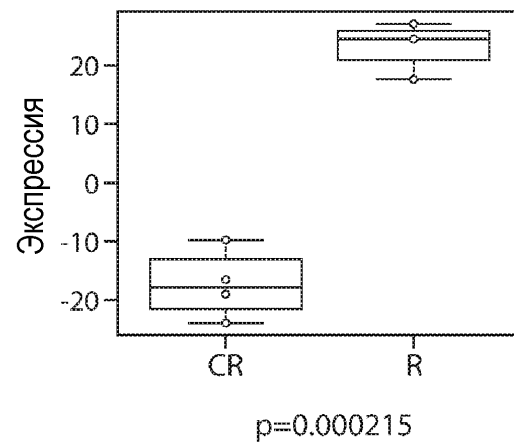
Активированные Teff обогащенные в NR vs. CR
Гены с повышенным уровнем экспрессии в активированных vs. покоящихся Teff также имеют повышенный уровень экспрессии в NR



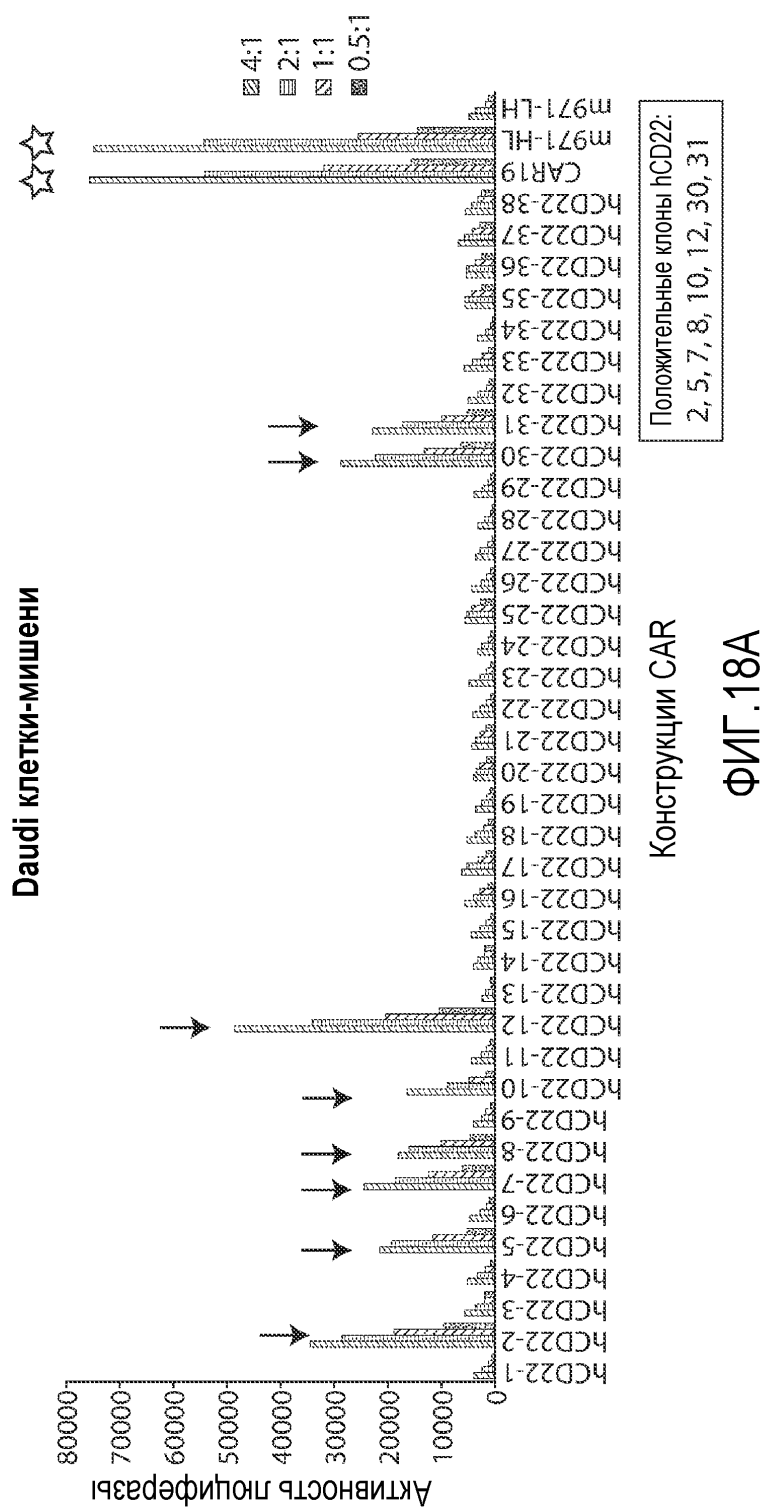
ФИГ.16

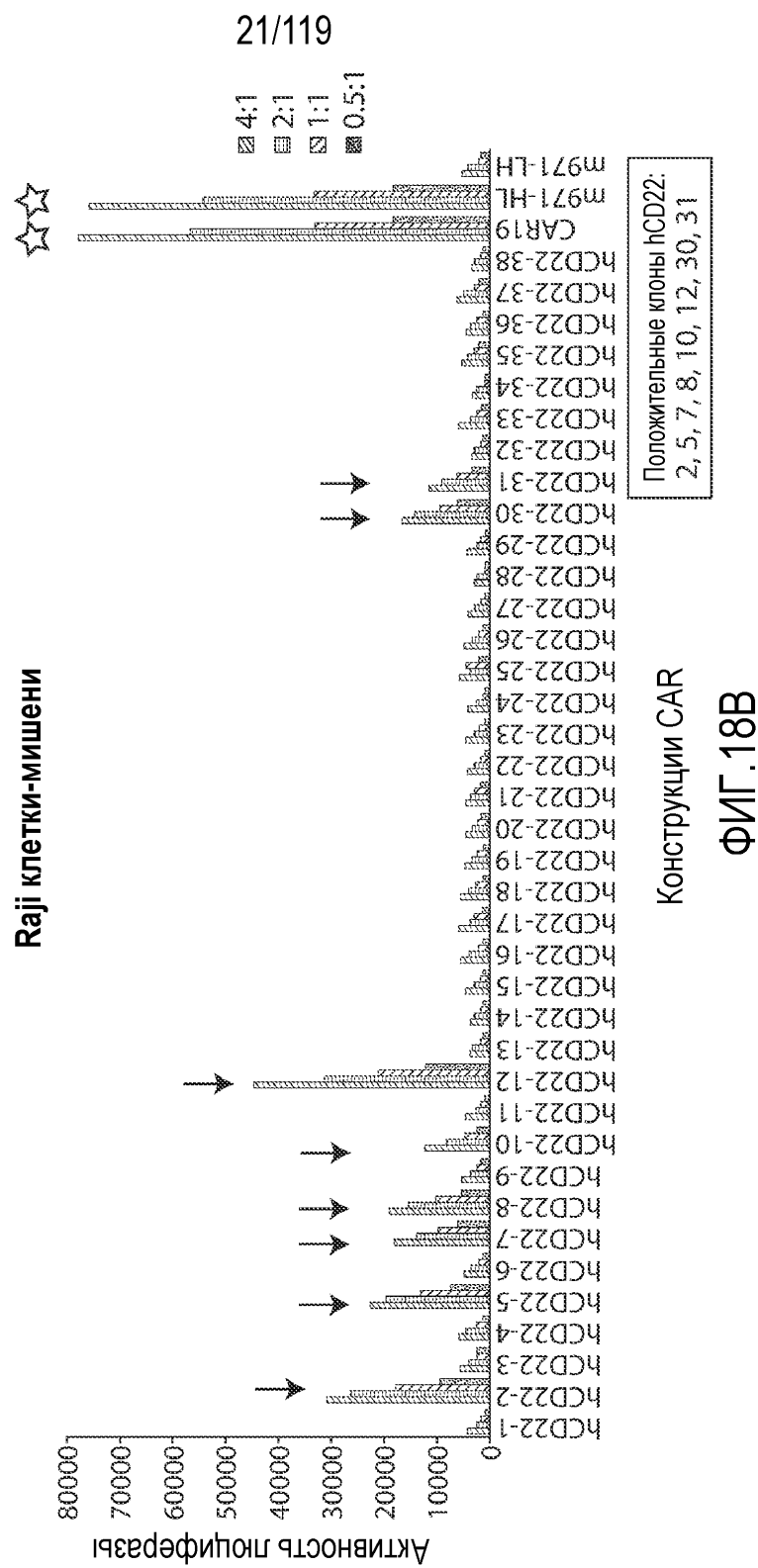
19/119

**Treg с повышенным уровнем экспрессии vs
Teff, нормализованные на 0 ч**

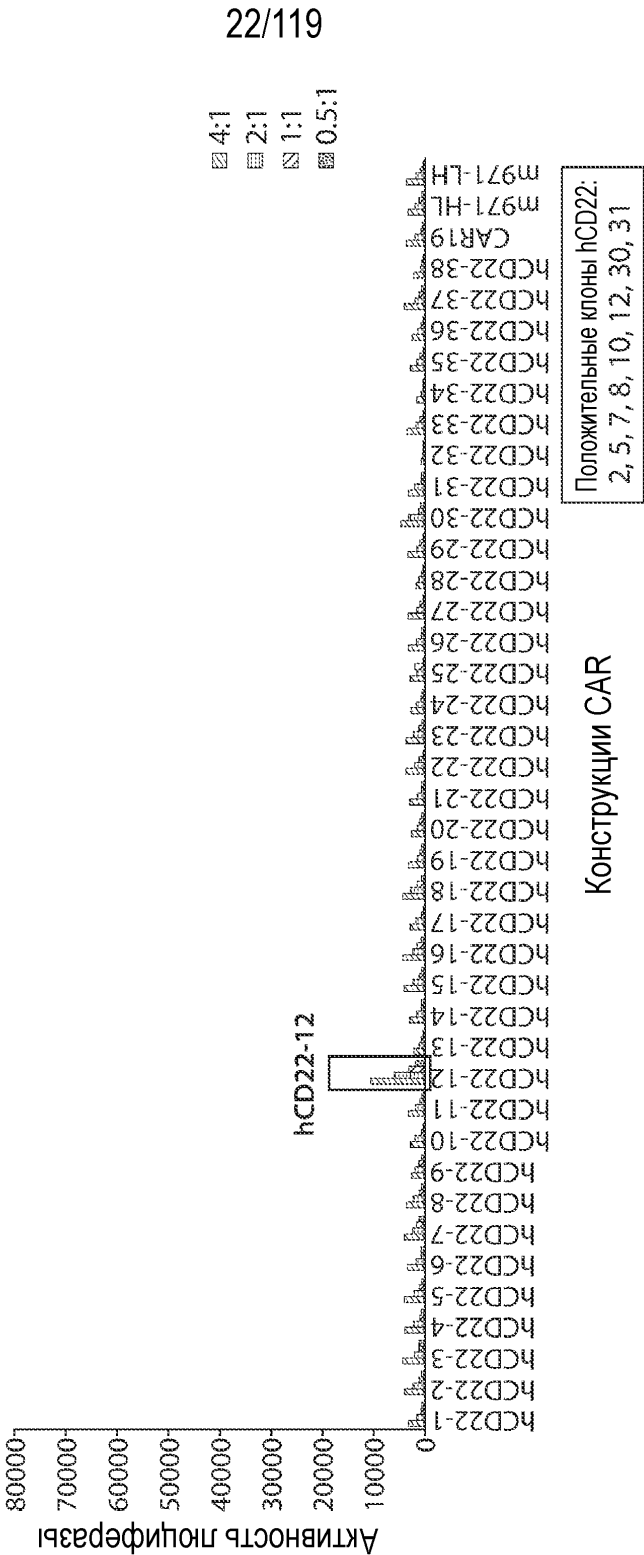


ФИГ.17





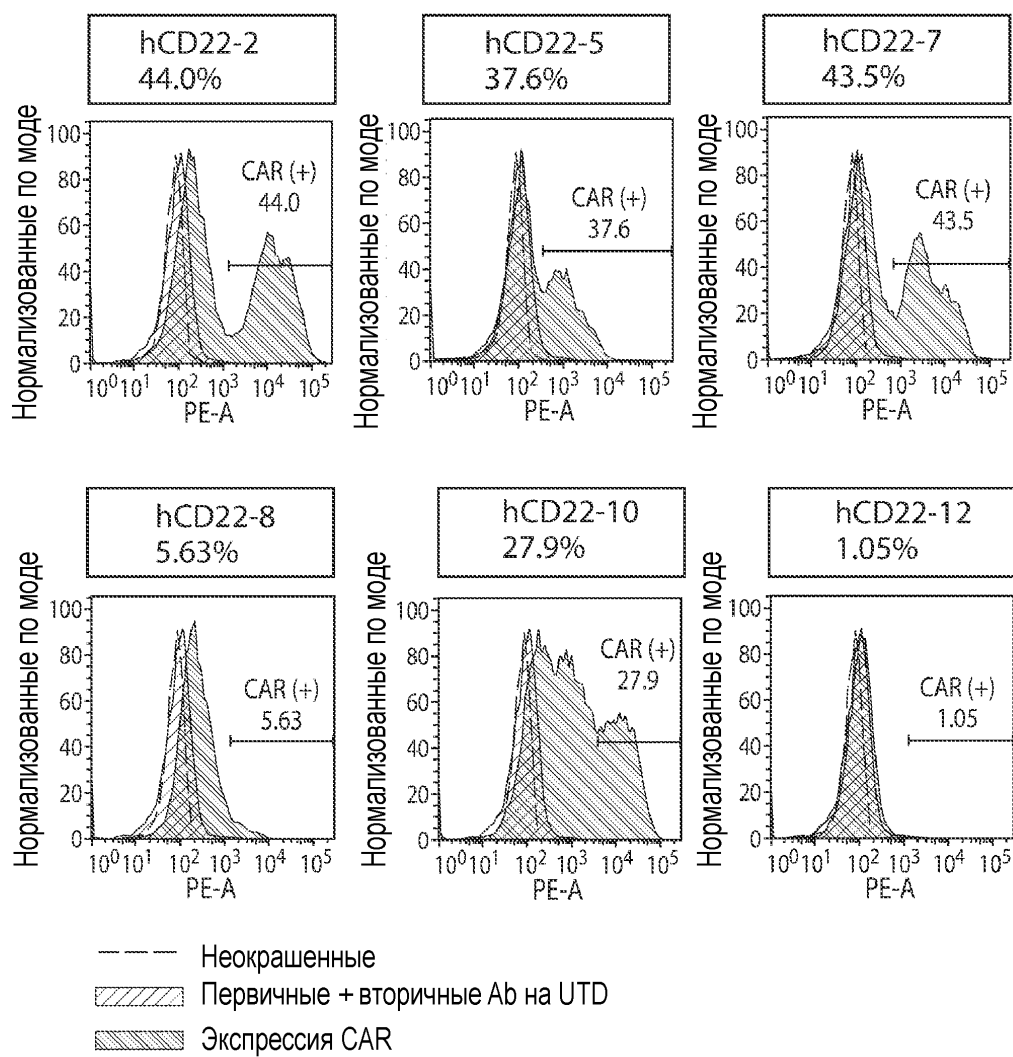
К562 клетки-мишени



23/119

Белок L

*Окрашенные биотинилированным белком L (1 мкг/мл) и стрептавидином-PE (1:200)

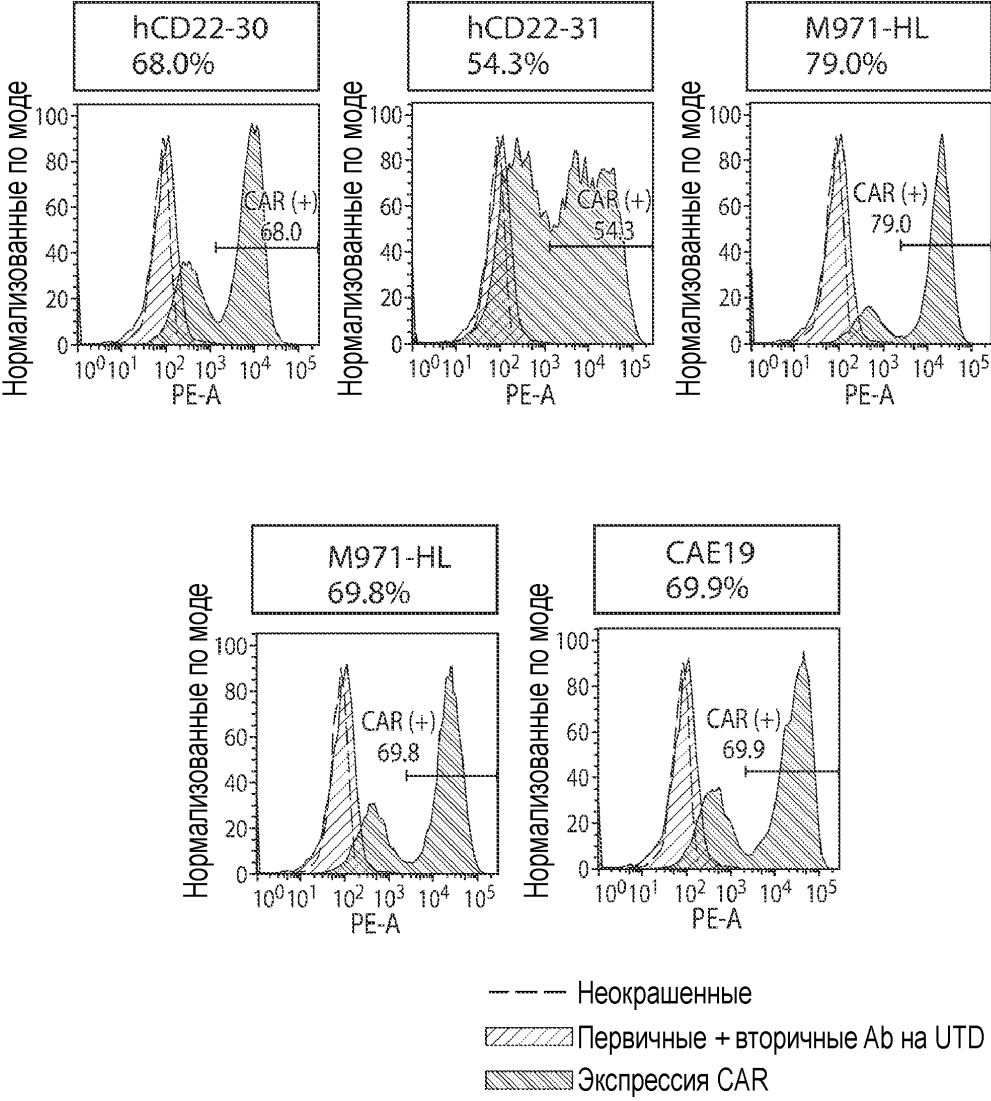


ФИГ.19-1

24/119

Белок L

*Окрашенные биотинилированным белком L (1 мкг/мл) и стрептавидином-PE (1:200)

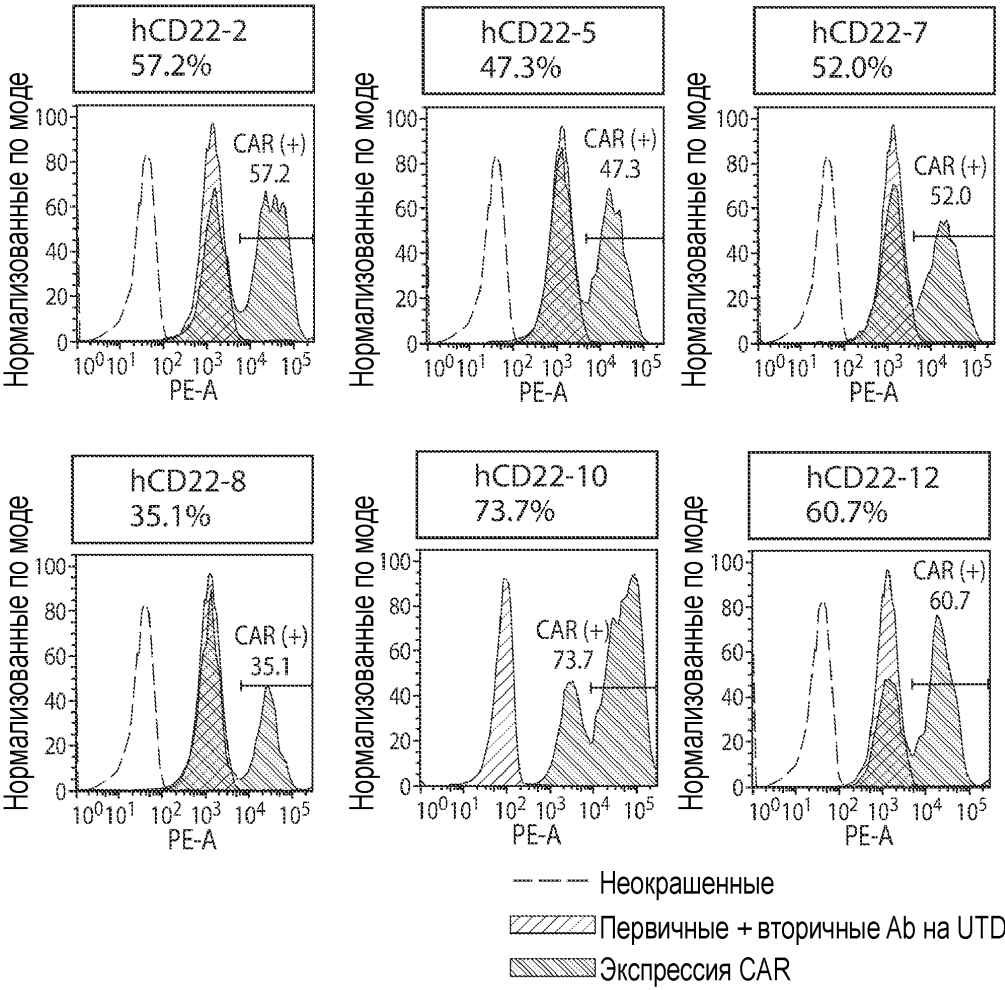


ФИГ.19-2

25/119

Белок Fc

*Окрашенные hCD22-Fc (2 мкг/мл) и PE анти-Fc (1:200)

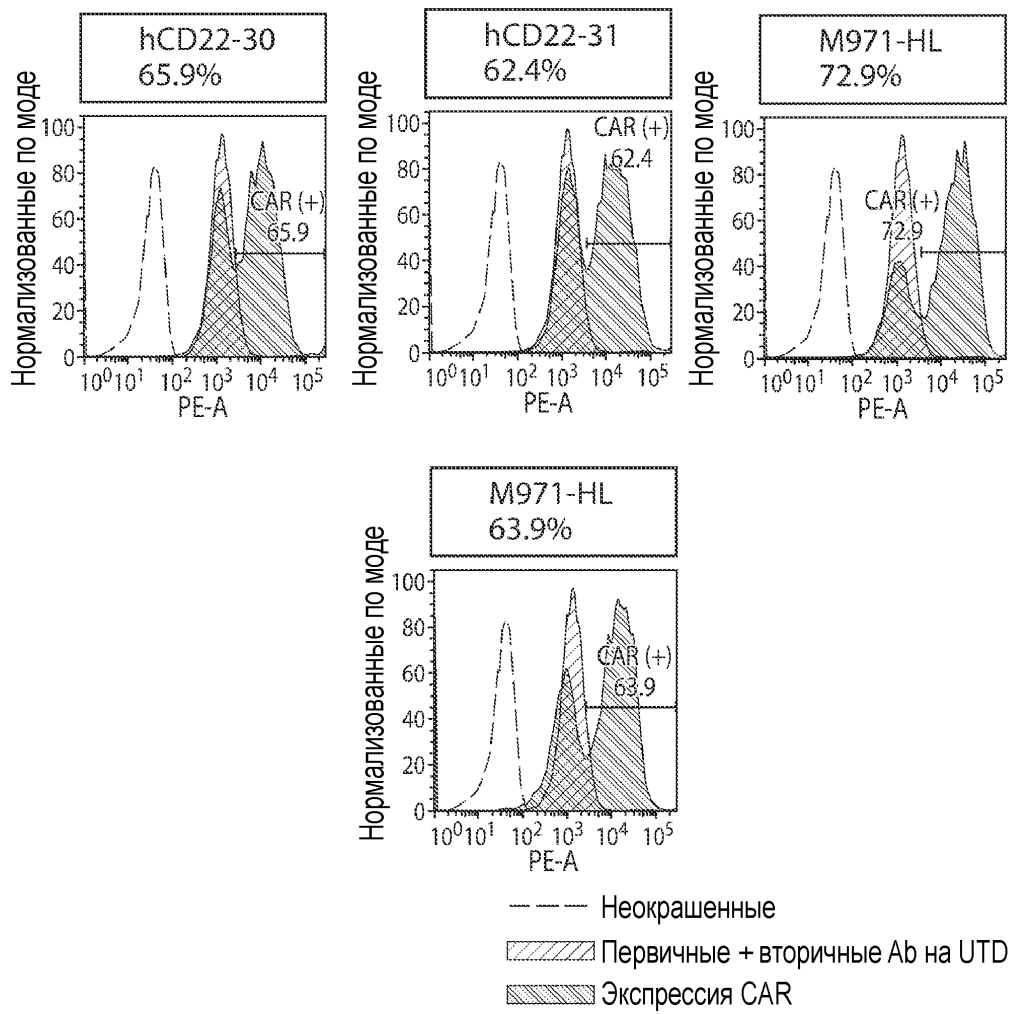


ФИГ.19-3

26/119

Белок Fc

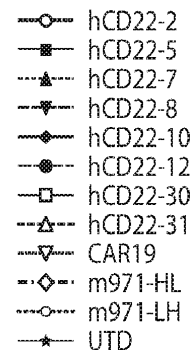
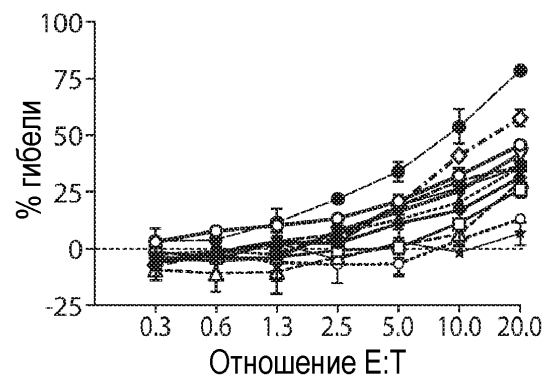
*Окрашенные hCD22-Fc (2 мкг/мл) и PE анти-Fc (1:200)



ФИГ.19-4

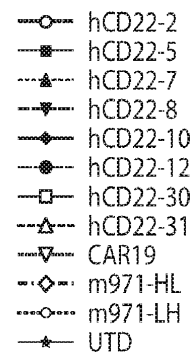
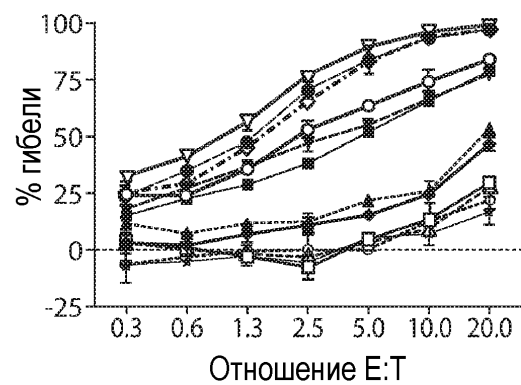
27/119

Raji-Luc



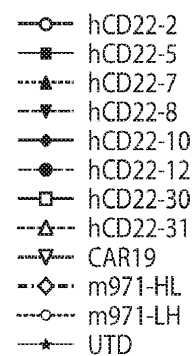
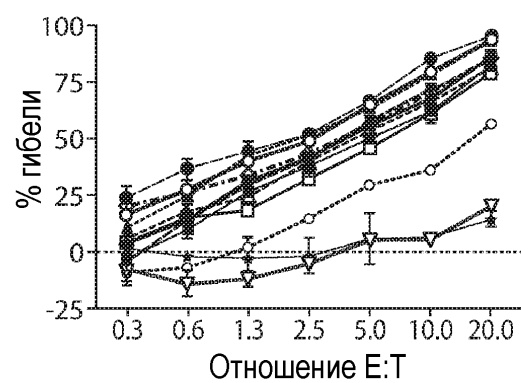
ФИГ.20А

SEM-Luc



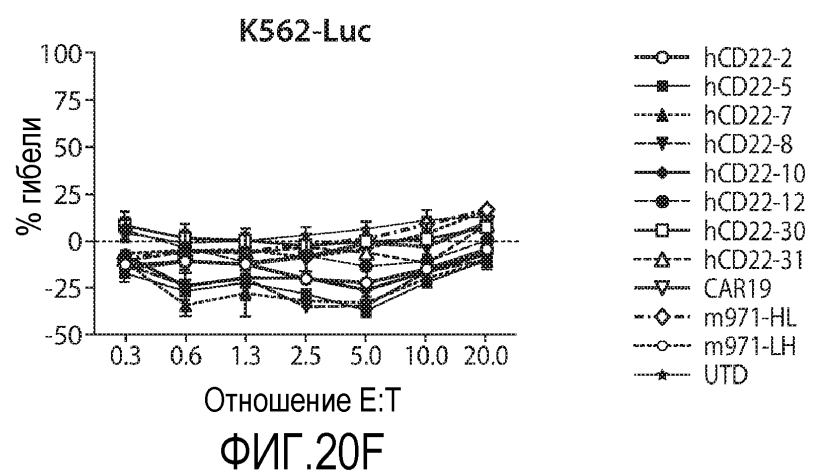
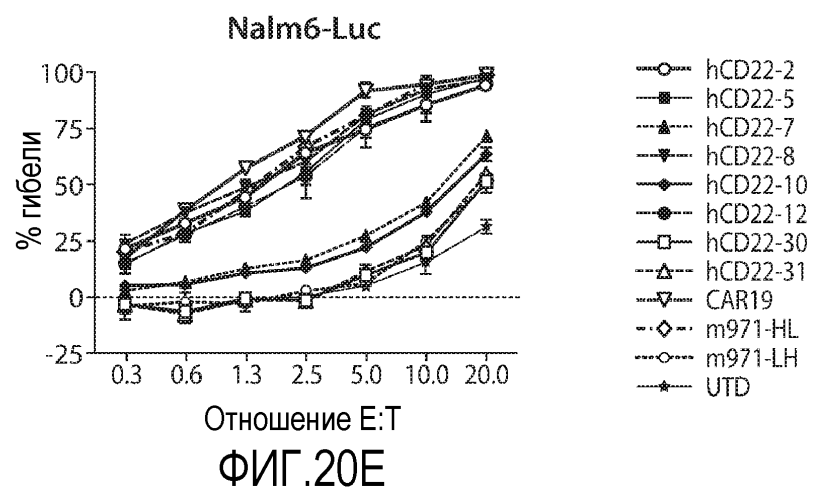
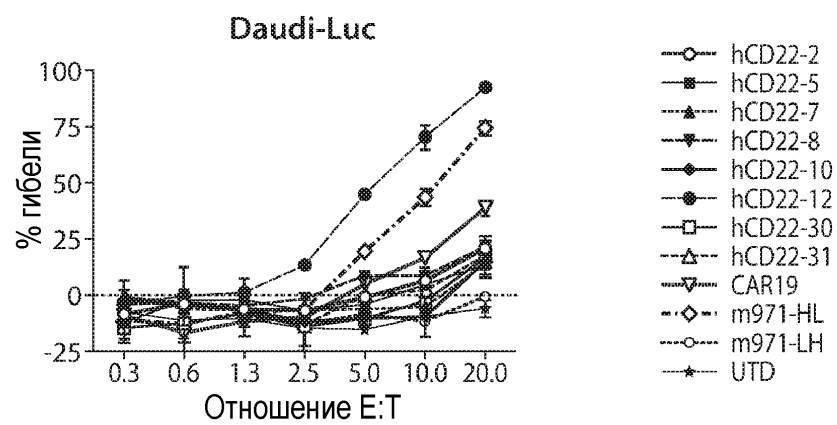
ФИГ.20В

K562-hCD22-Luc

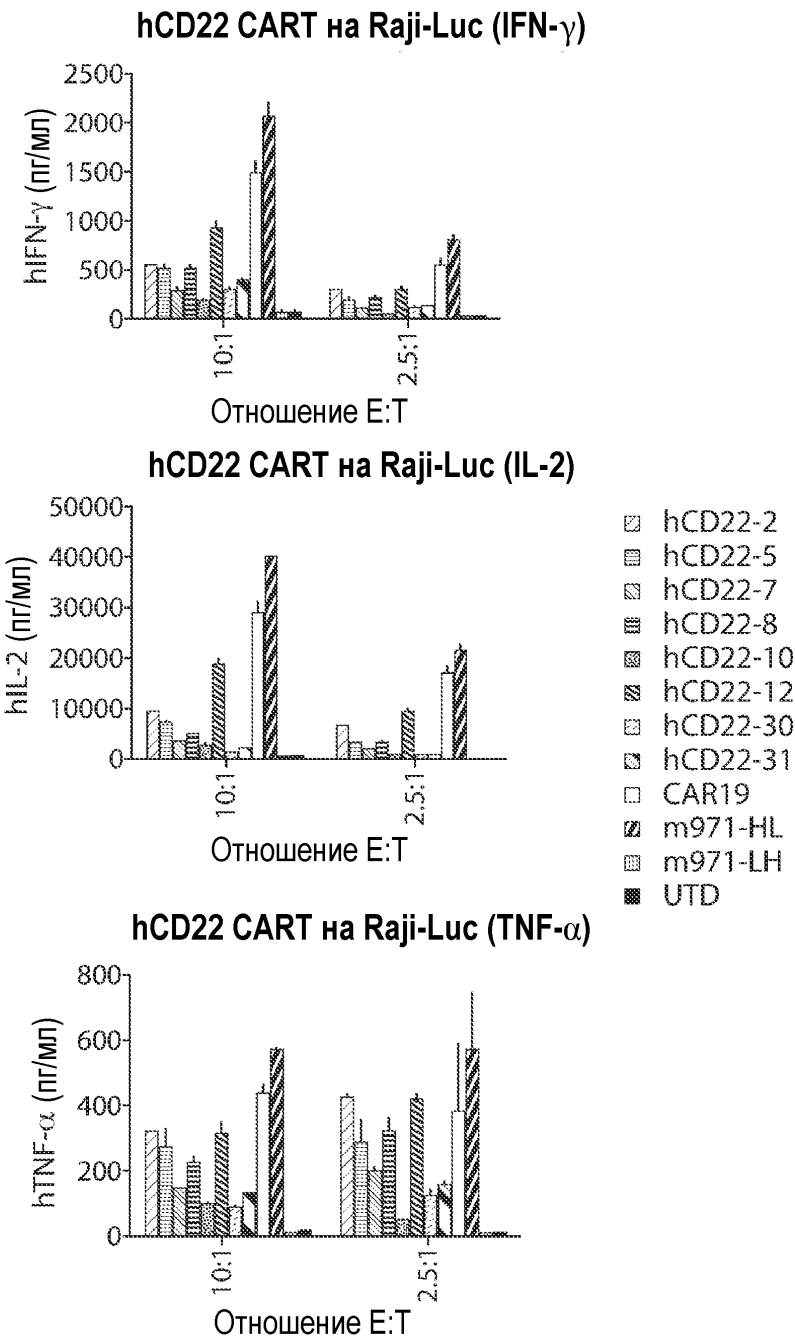


ФИГ.20С

28/119

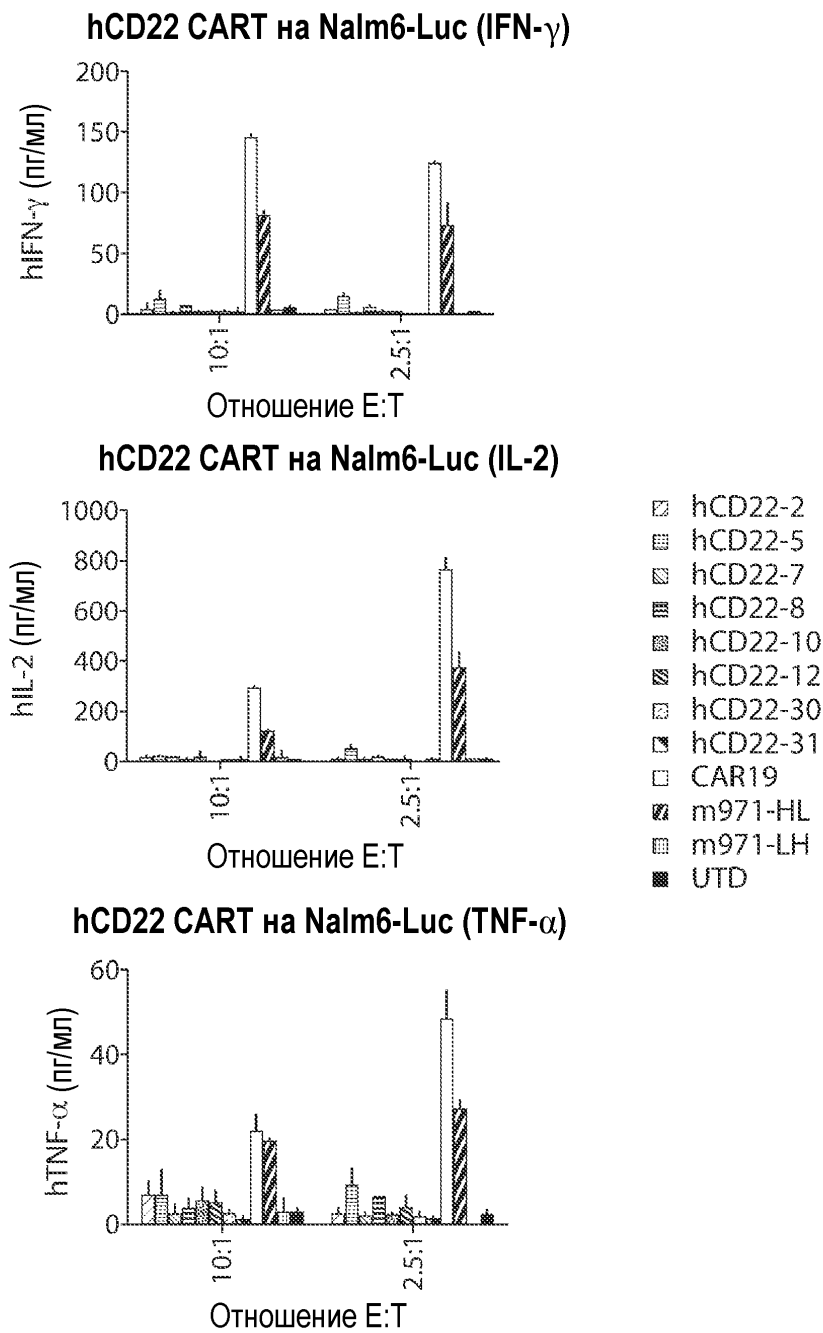


29/119



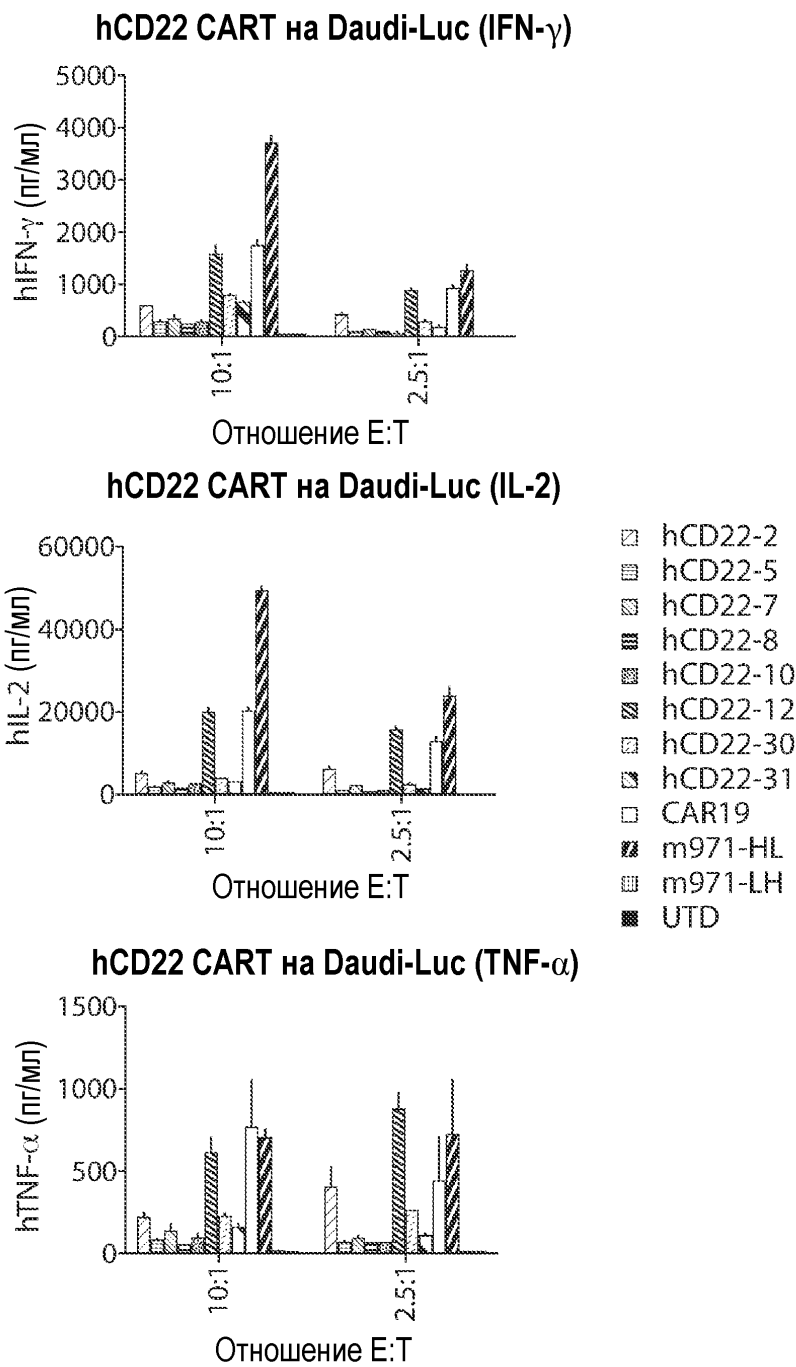
ФИГ.21А

30/119



ФИГ.21В

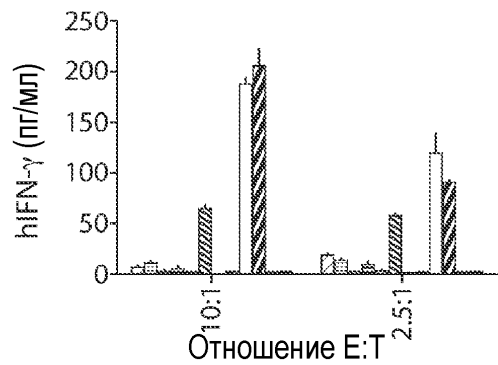
31/119



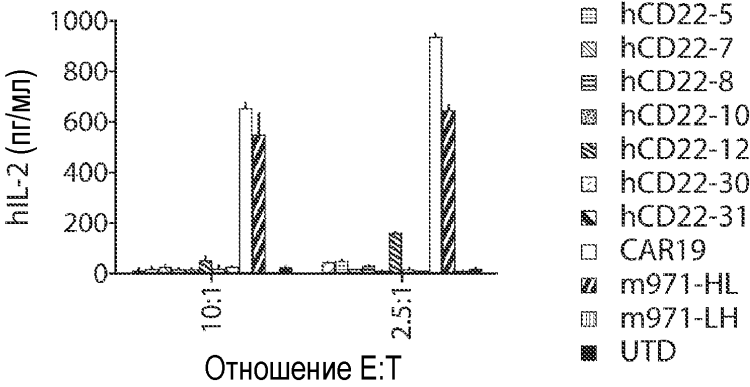
ФИГ.21С

32/119

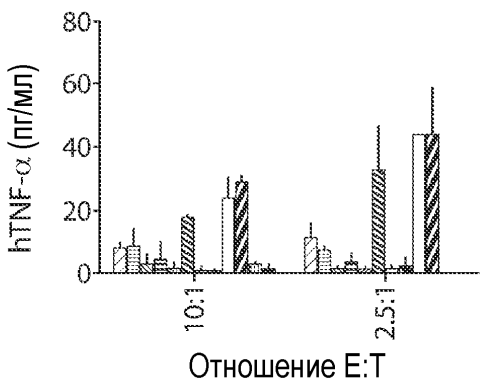
hCD22 CART на SEM-Luc (IFN- γ)



hCD22 CART на SEM-Luc (IL-2)

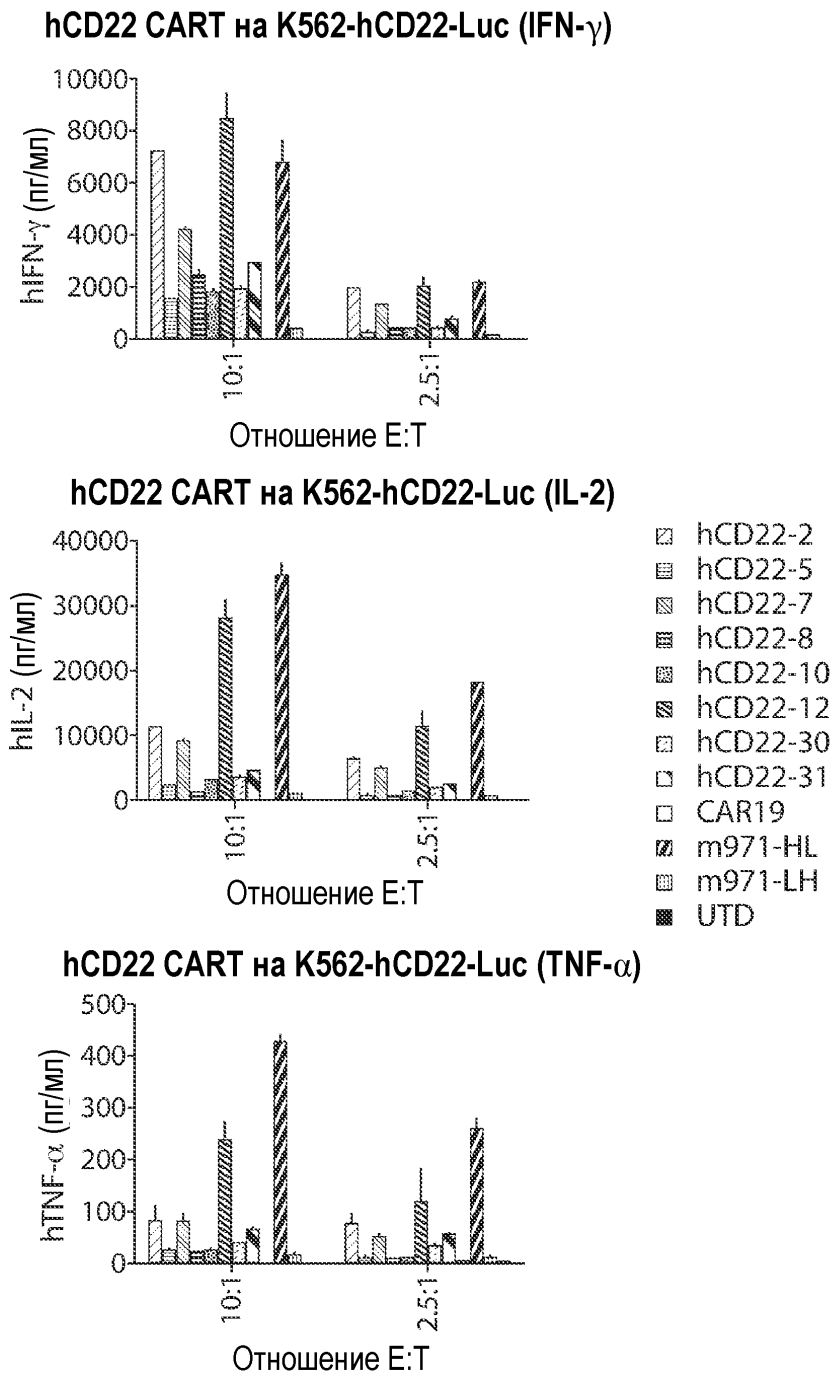


hCD22 CART на SEM-Luc (TNF- α)



ФИГ.21D

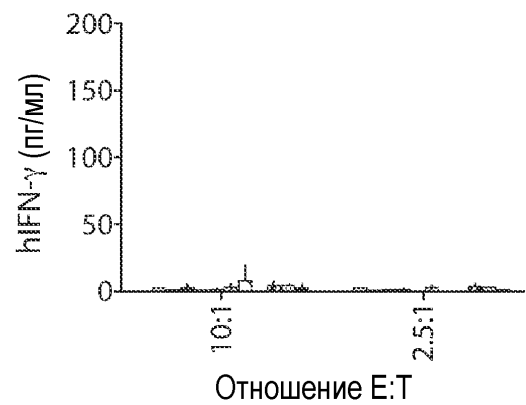
33/119



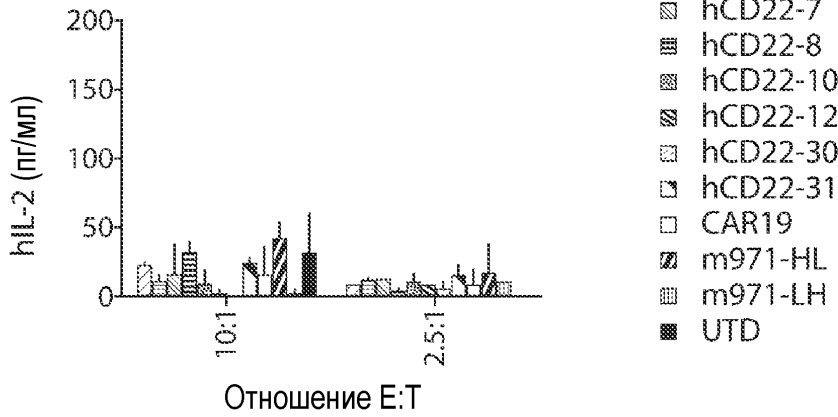
ФИГ.21Е

34/119

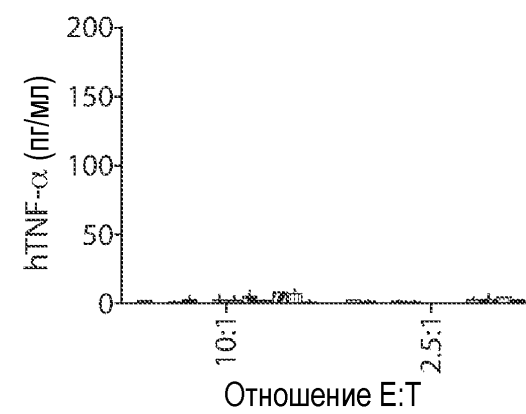
hCD22 CART на K562-Luc (IFN- γ)



hCD22 CART на K562-Luc (IL-2)

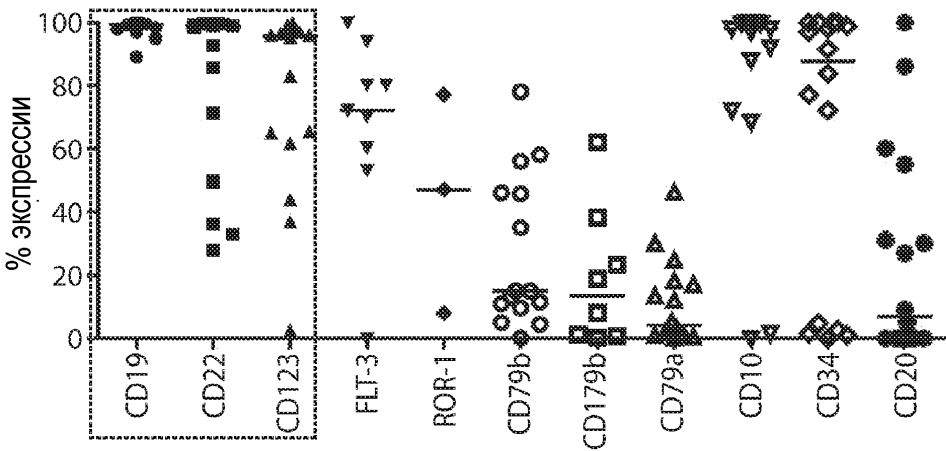


hCD22 CART на K562-Luc (TNF- α)

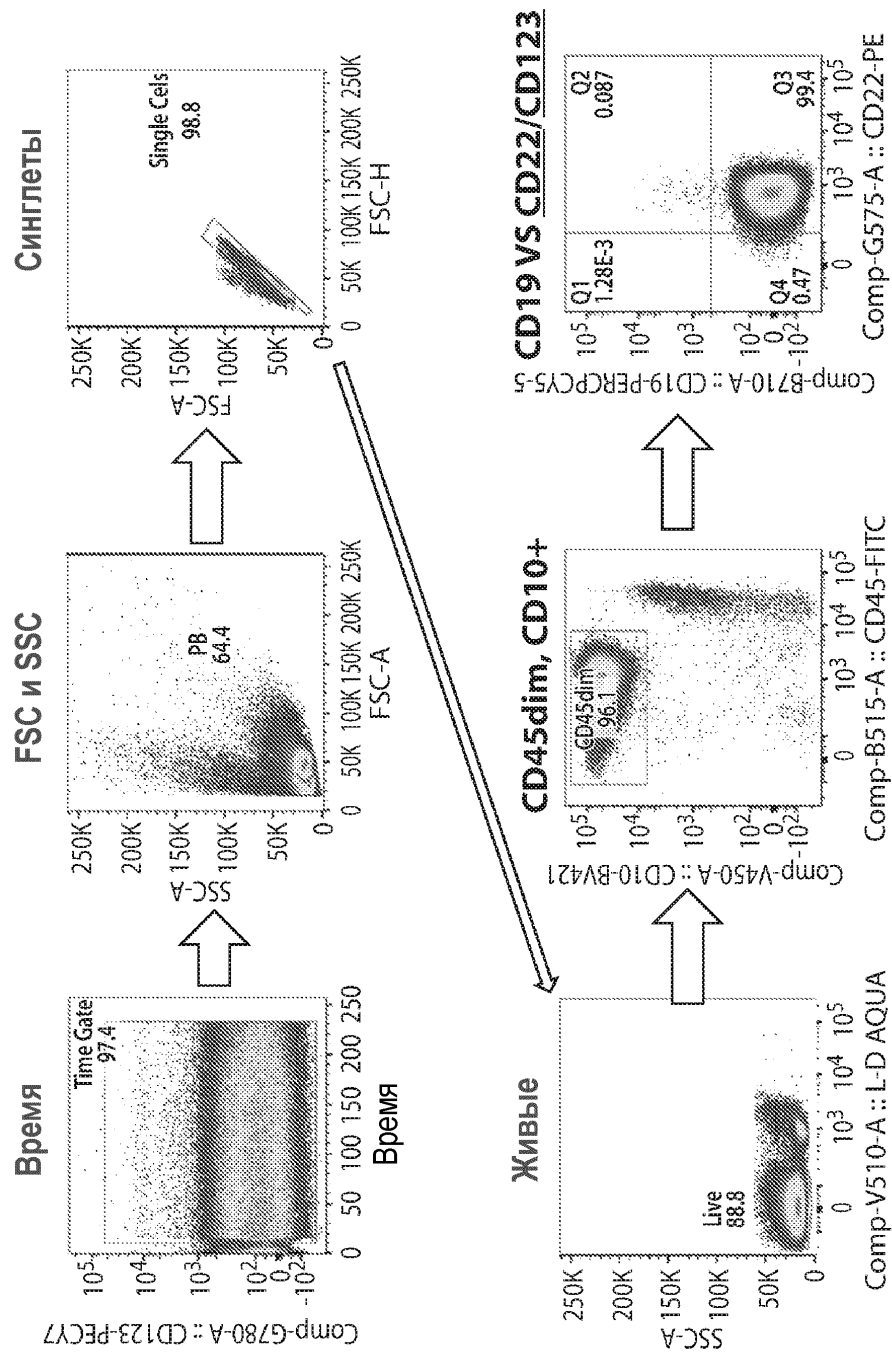


ФИГ.21F

35/119

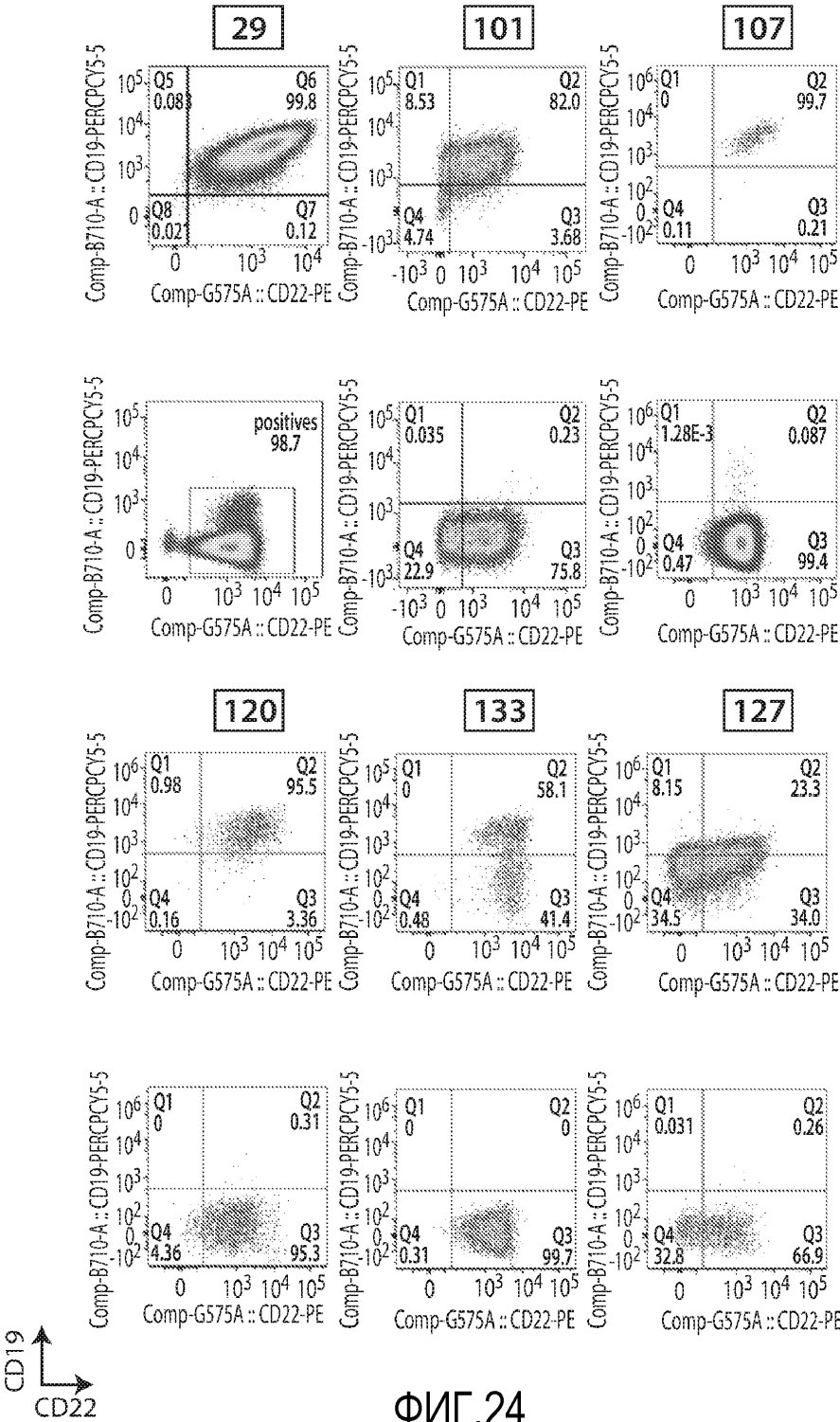


ФИГ.22



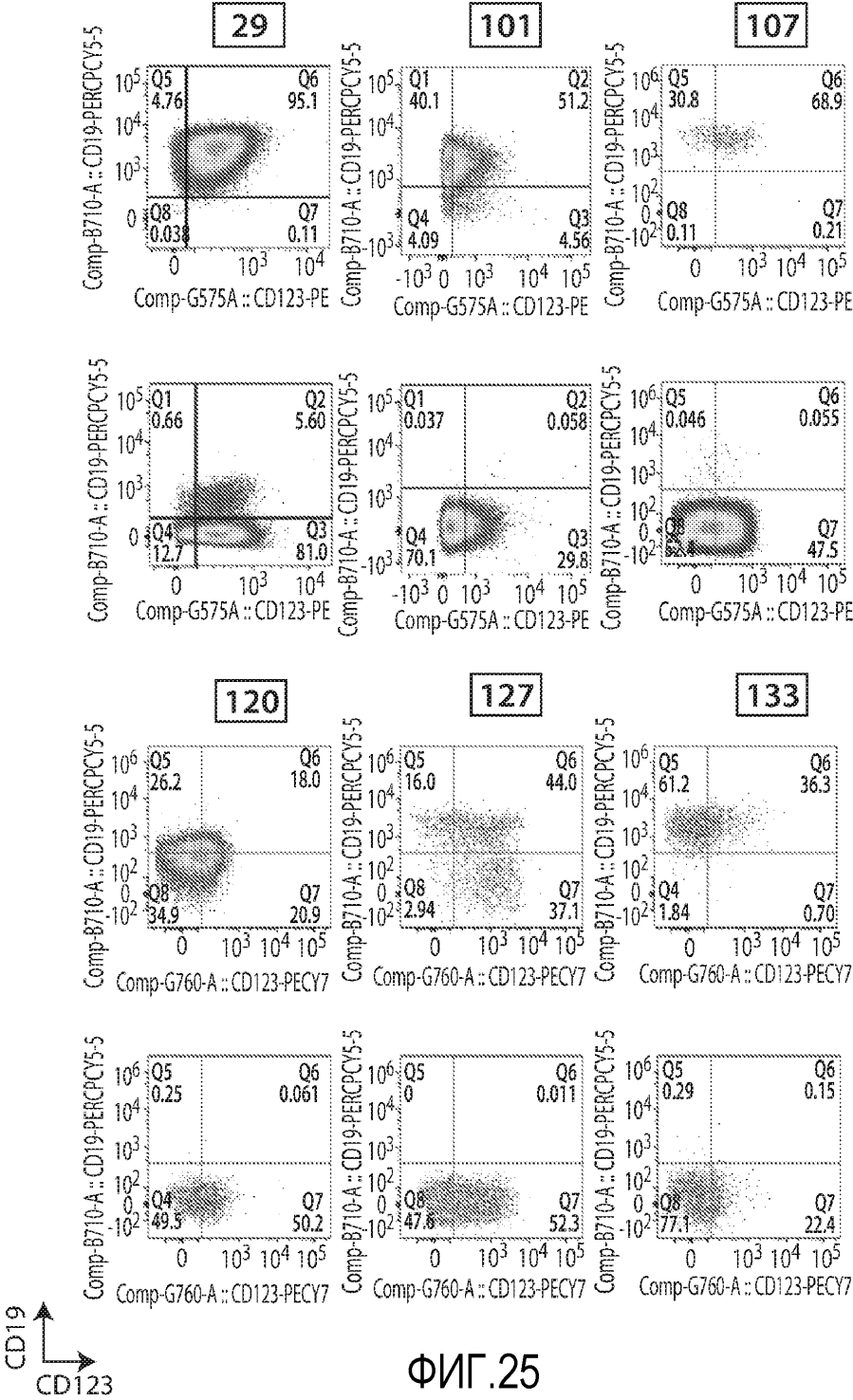
ФИГ. 23

37/119



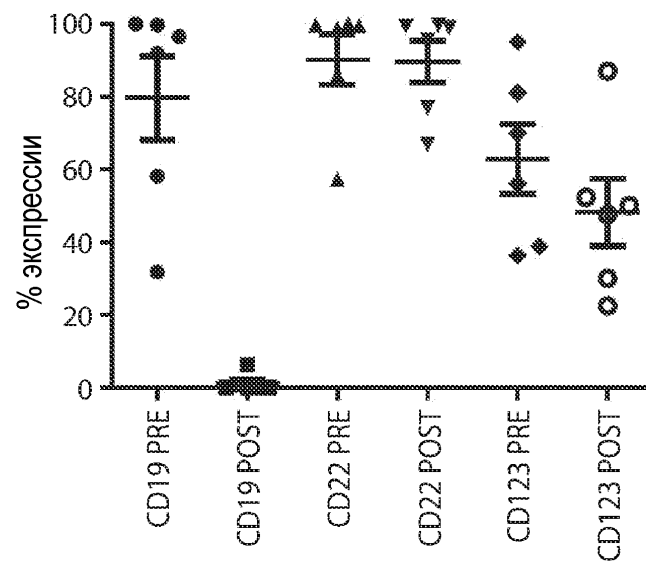
ФИГ.24

38/119



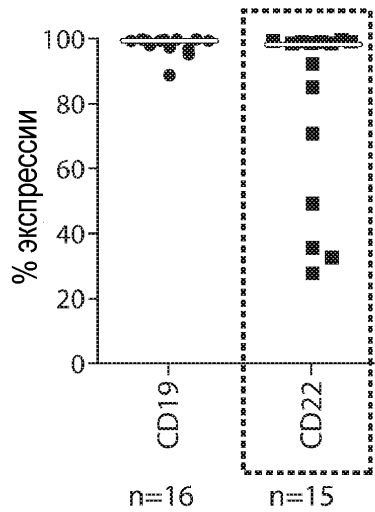
ФИГ.25

39/119

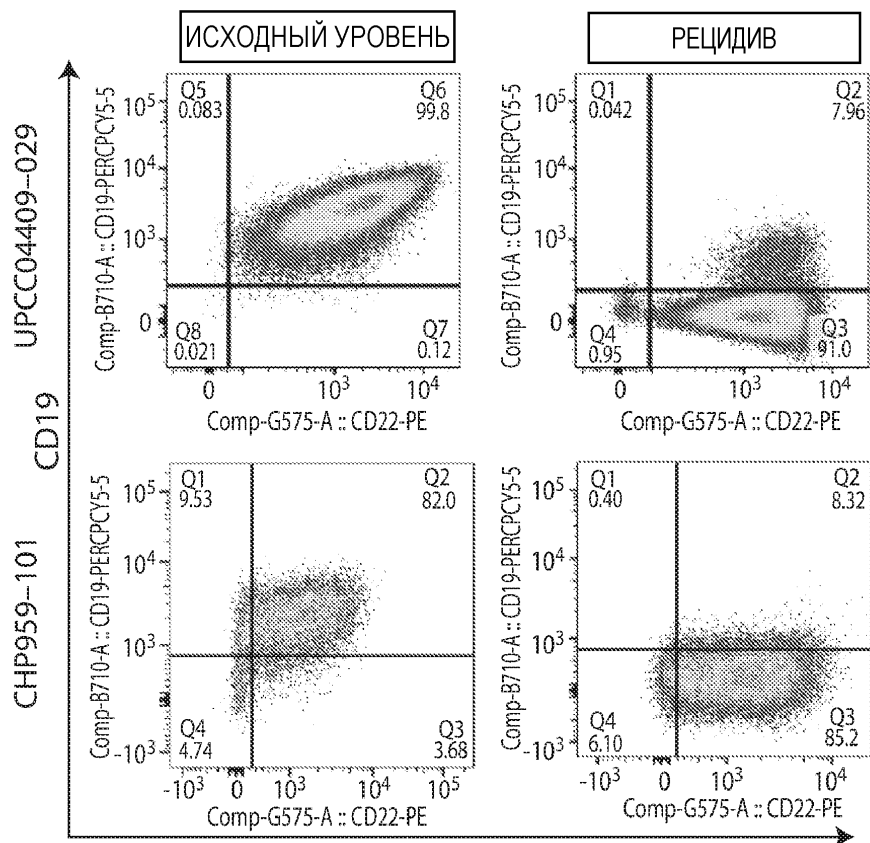


ФИГ.26

40/119

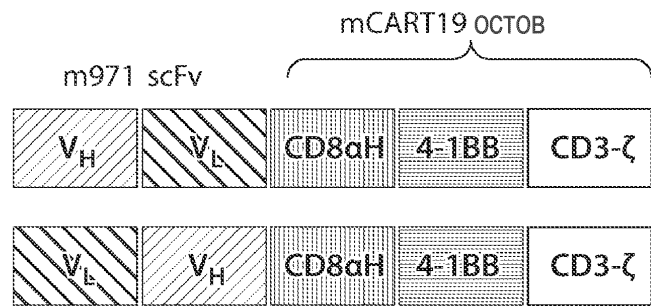


ФИГ.27А

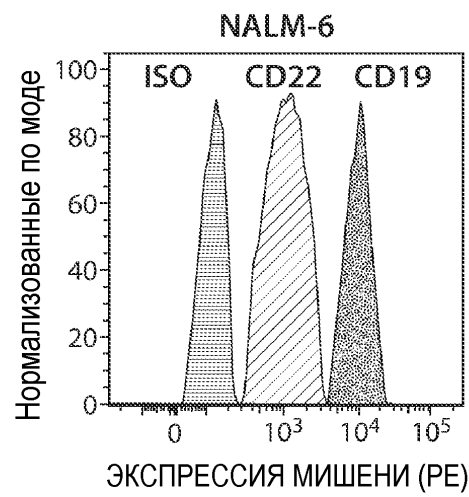


ФИГ.27В

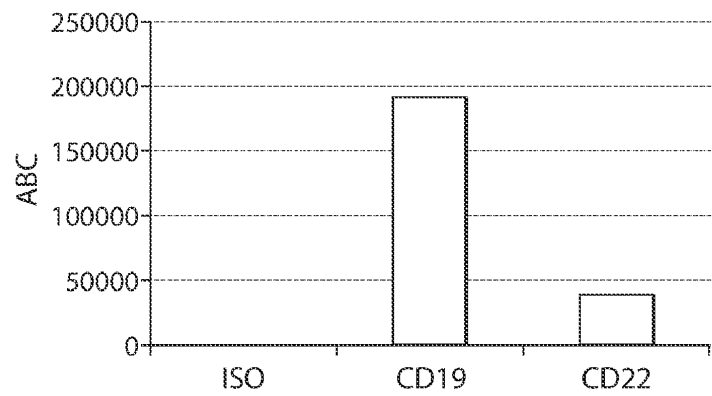
41/119



ФИГ.28А

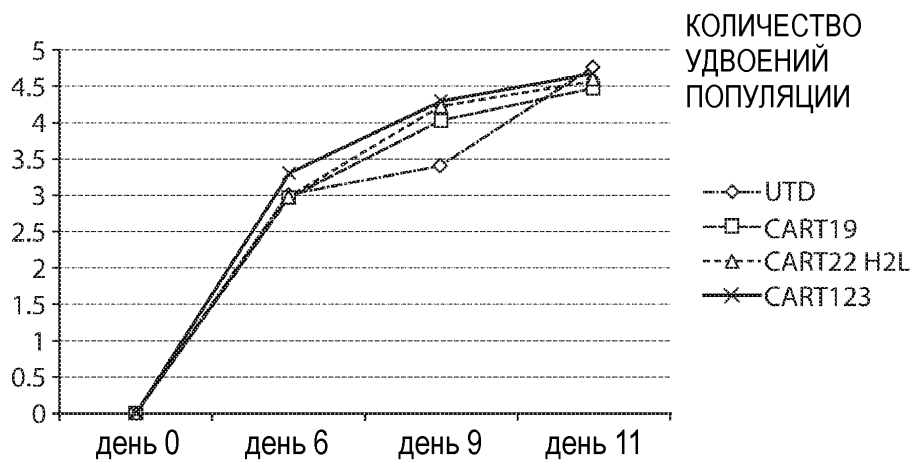


ФИГ.28В

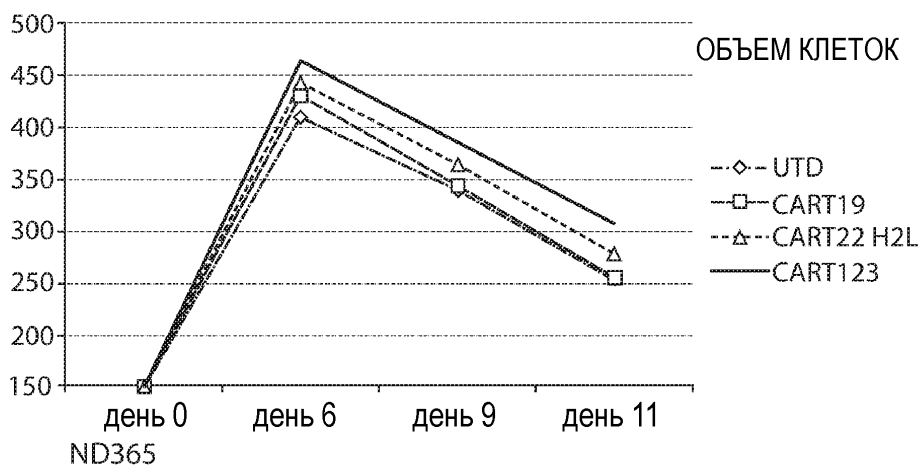


ФИГ.28С

42/119

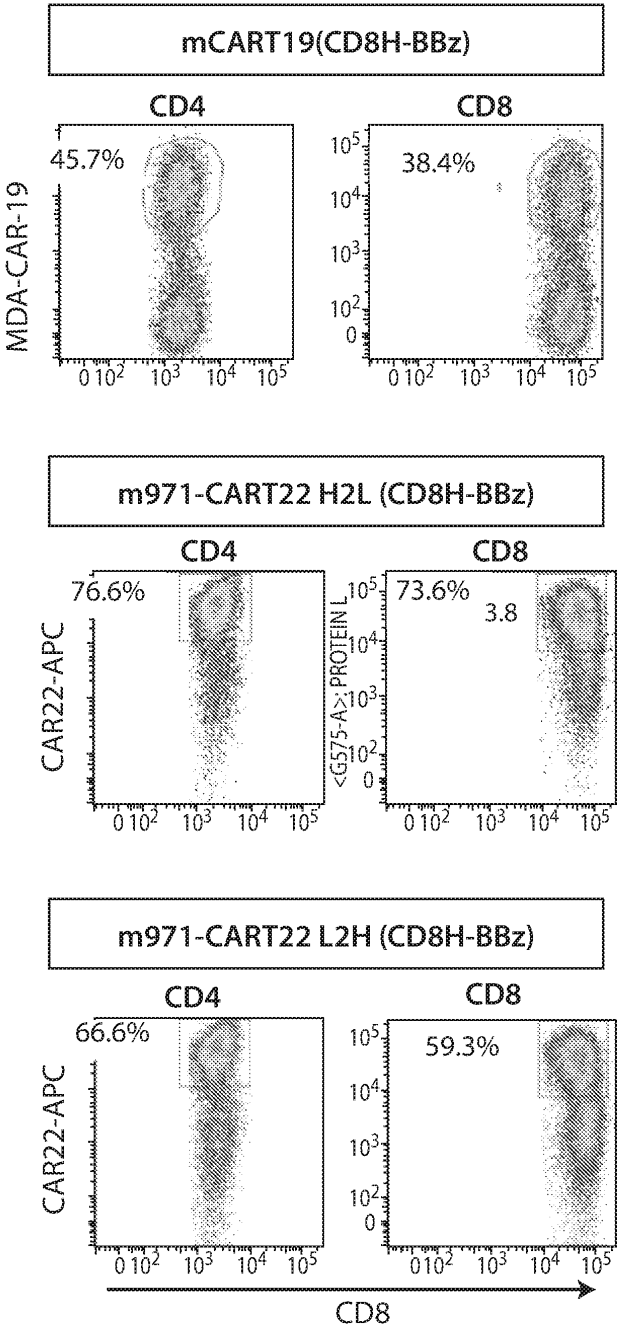


ФИГ.29А



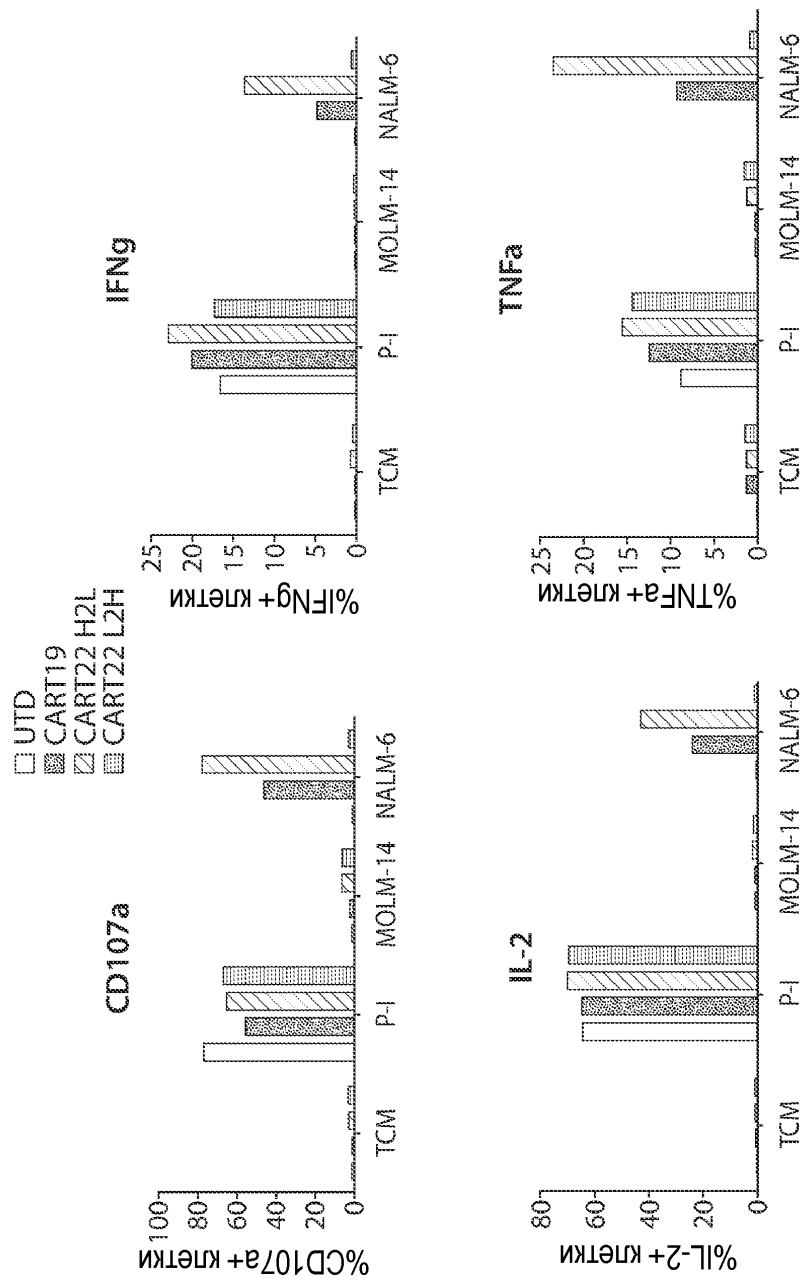
ФИГ.29В

43/119



ФИГ.29С

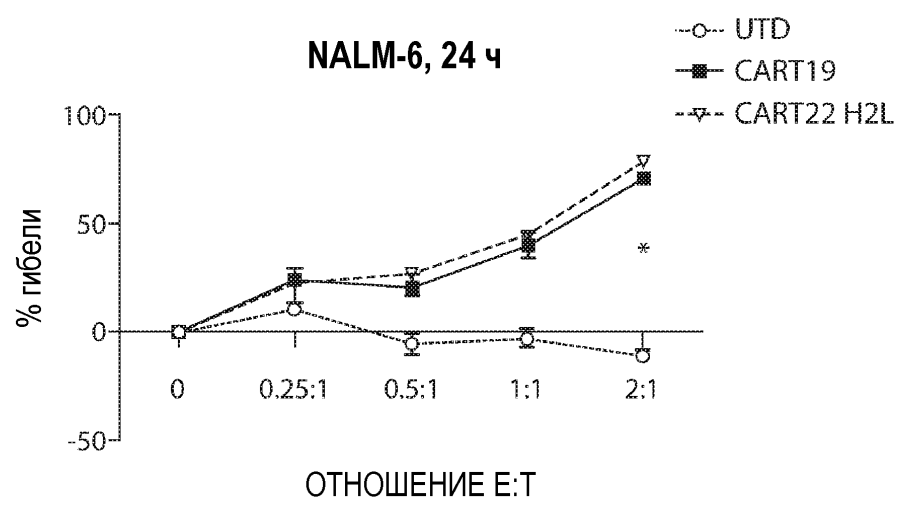
44/119



Все значения статистически значимы по отношению к UTD

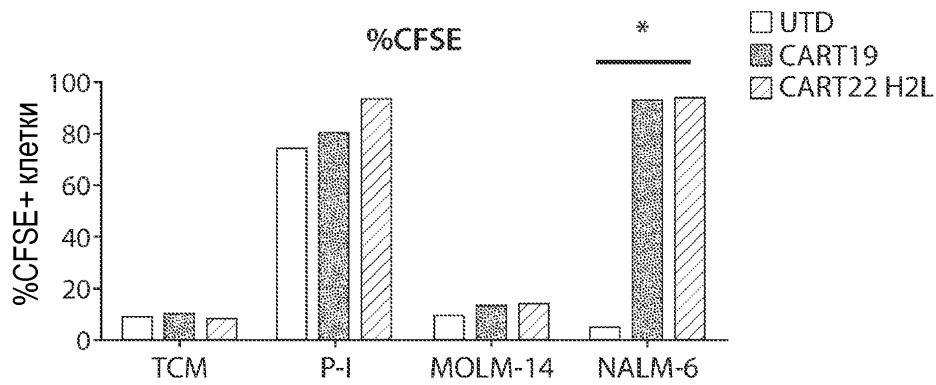
ФИГ.30

45/119

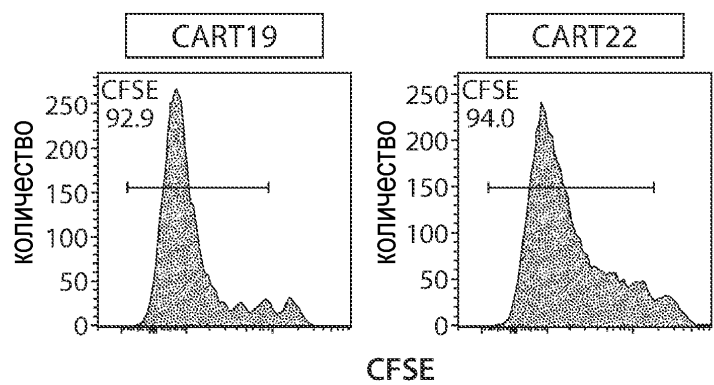


ФИГ.31

46/119

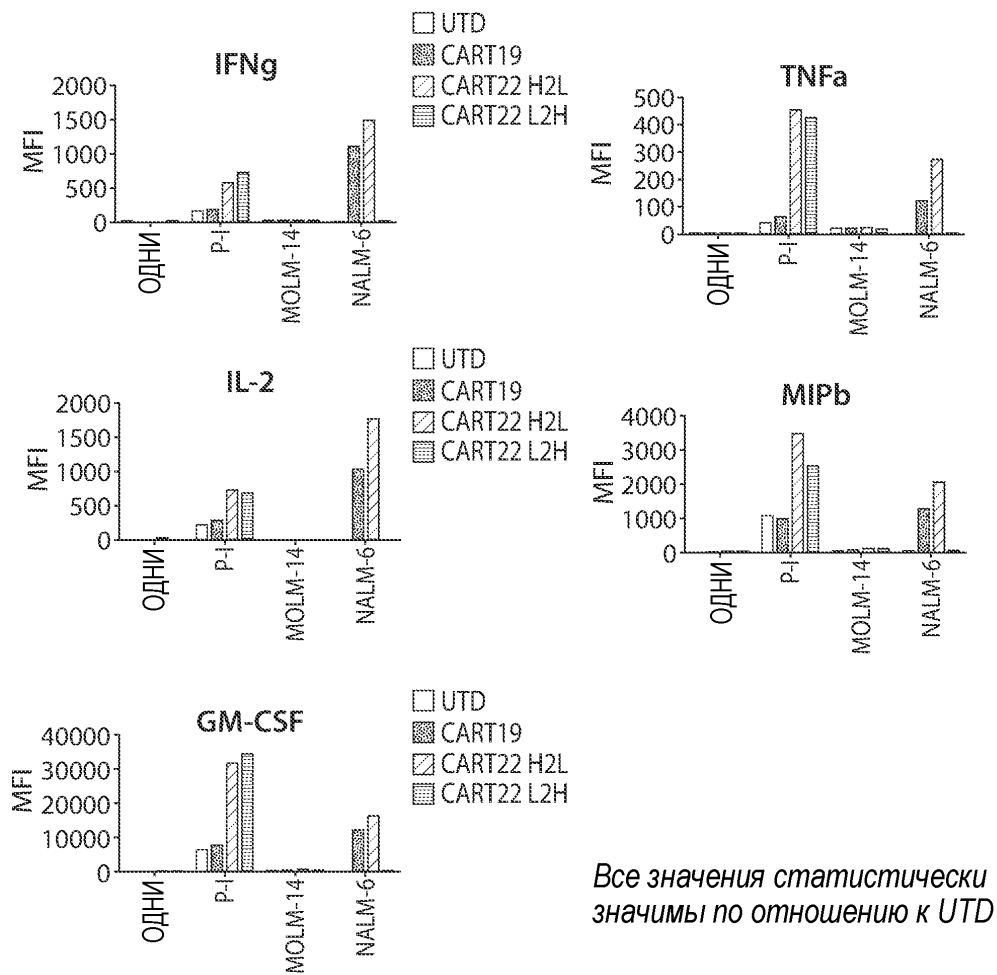


ФИГ.32А



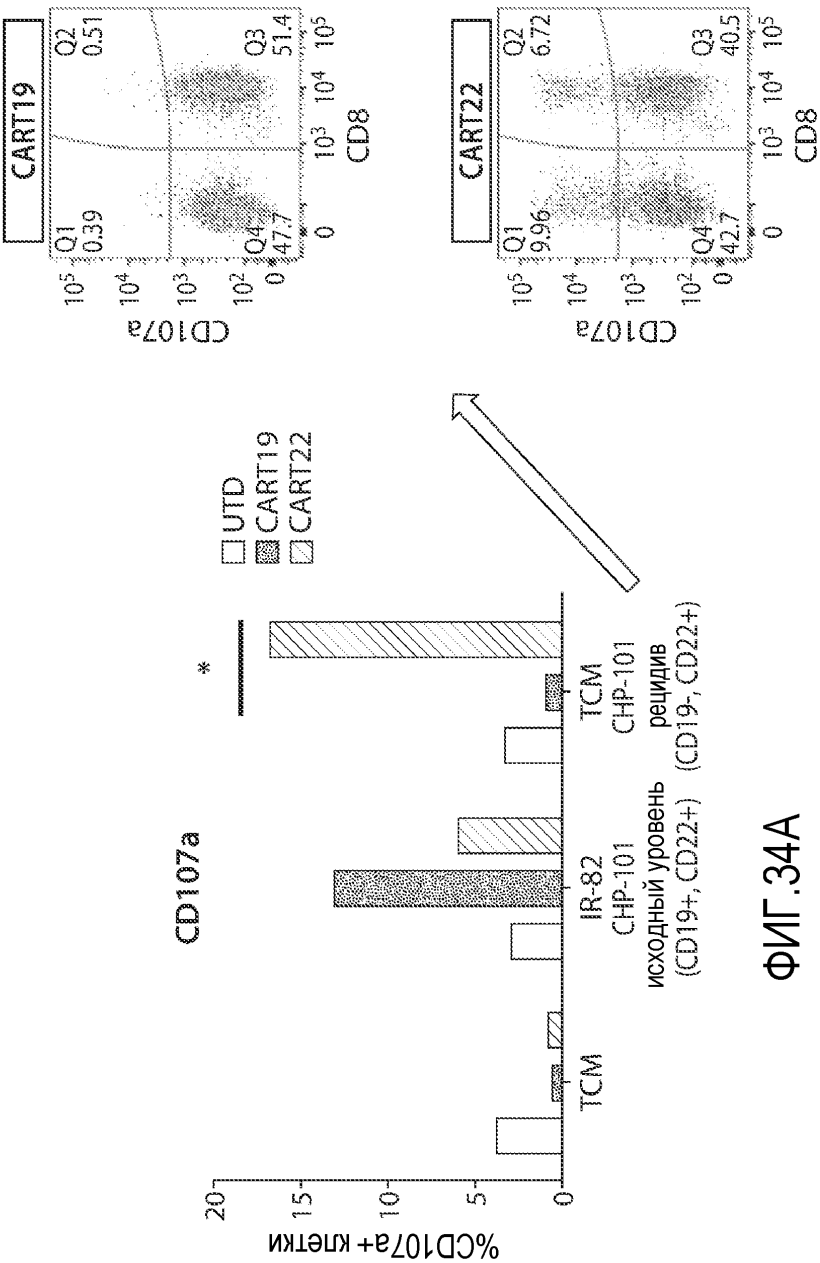
ФИГ.32В

47/119



ФИГ.33

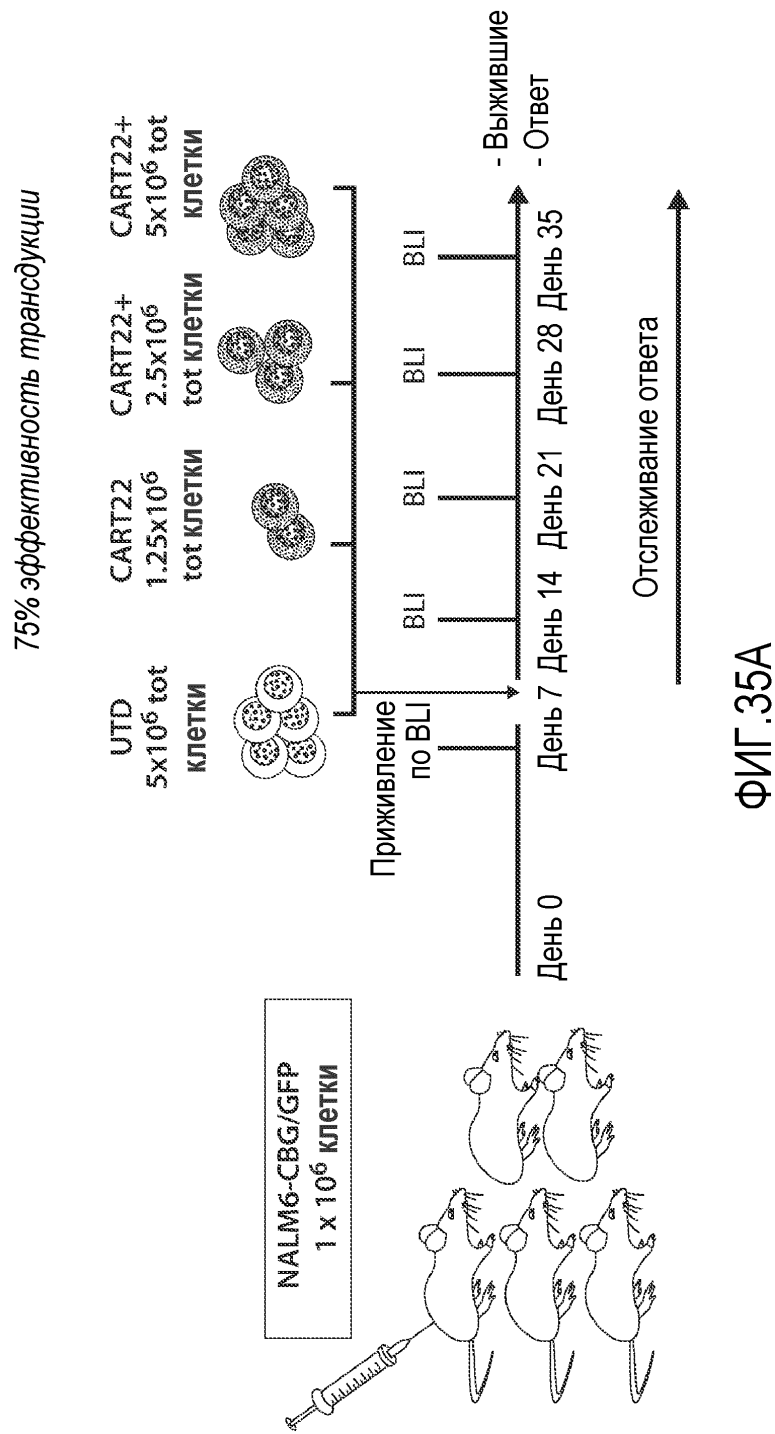
48/119



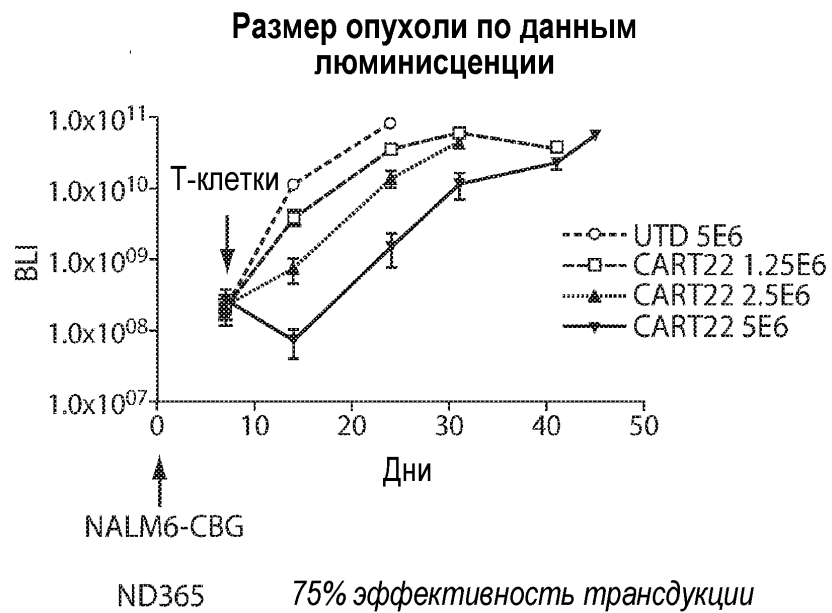
ФИГ.34В

ФИГ.34А

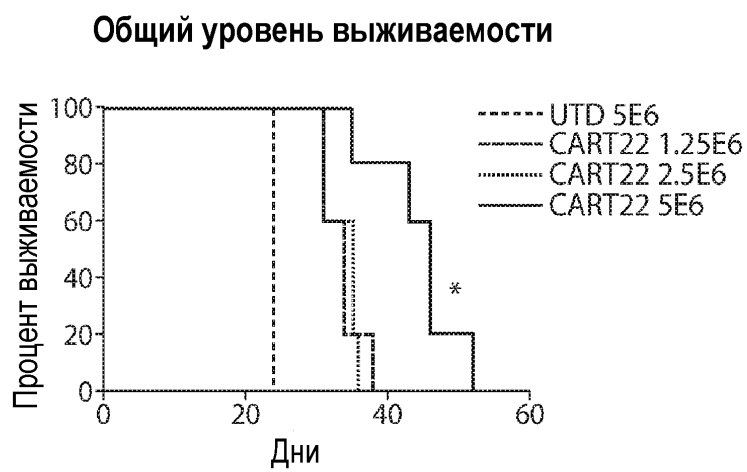
49/119



50/119

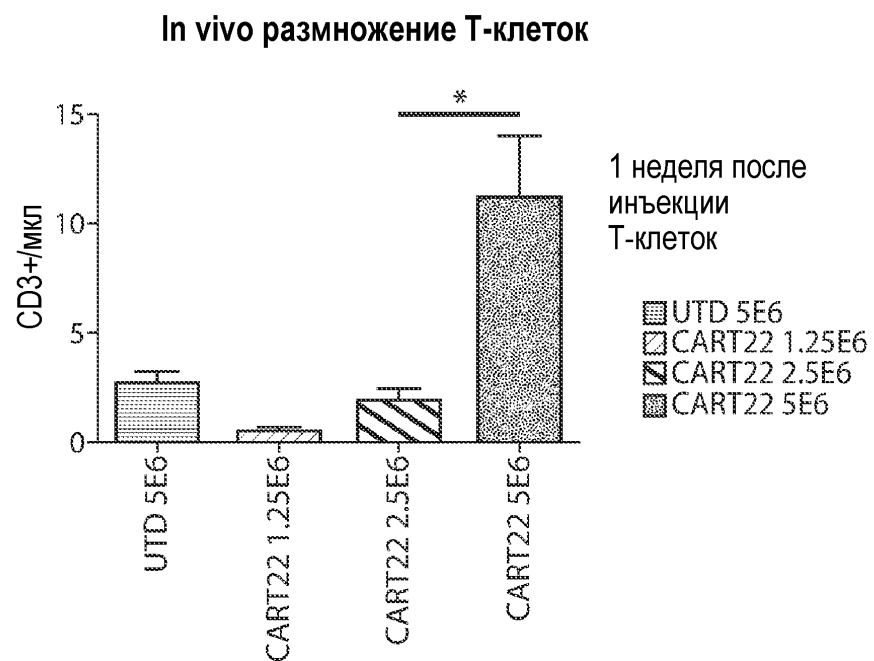


ФИГ.35В



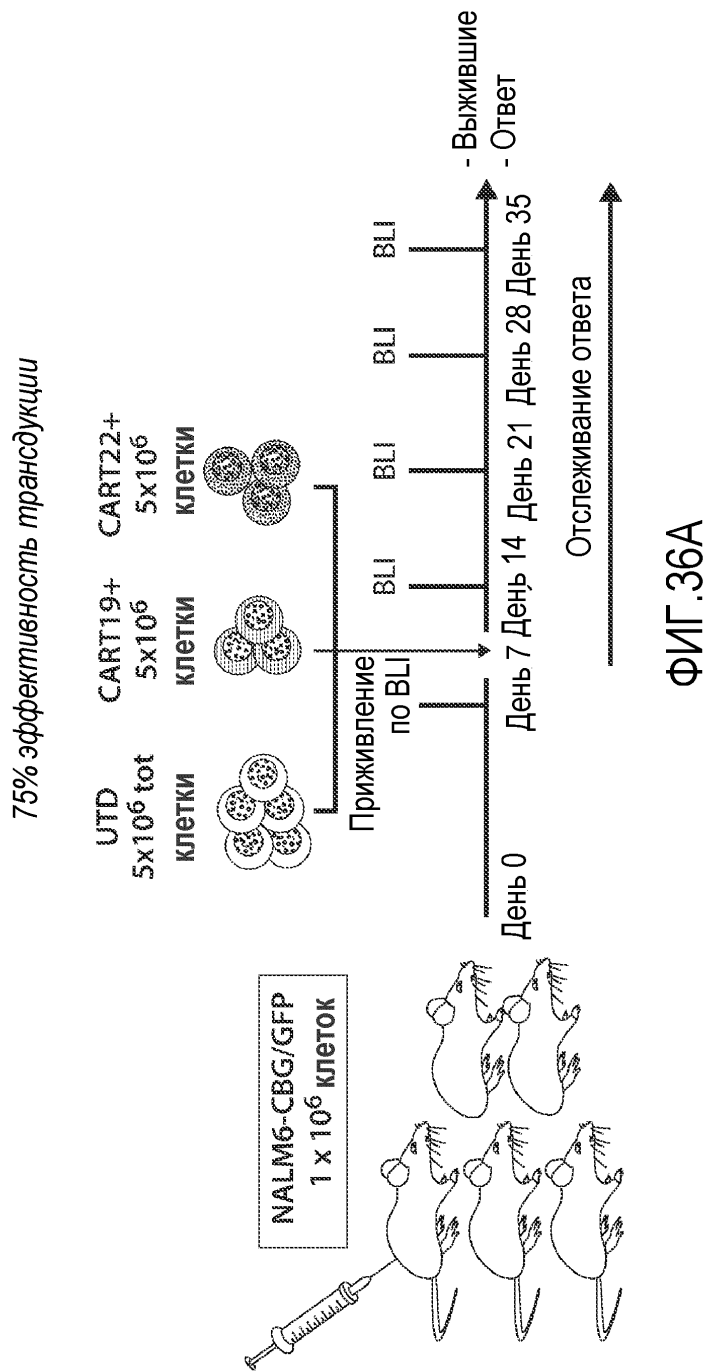
ФИГ.35С

51/119

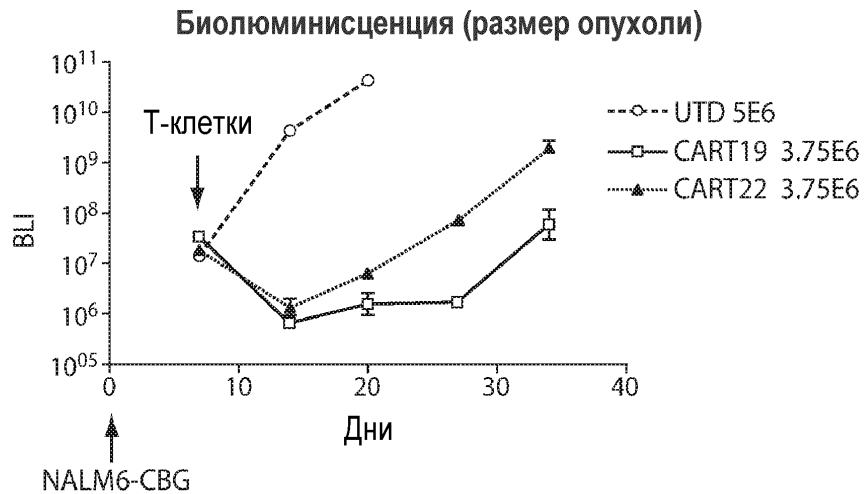


ФИГ.35D

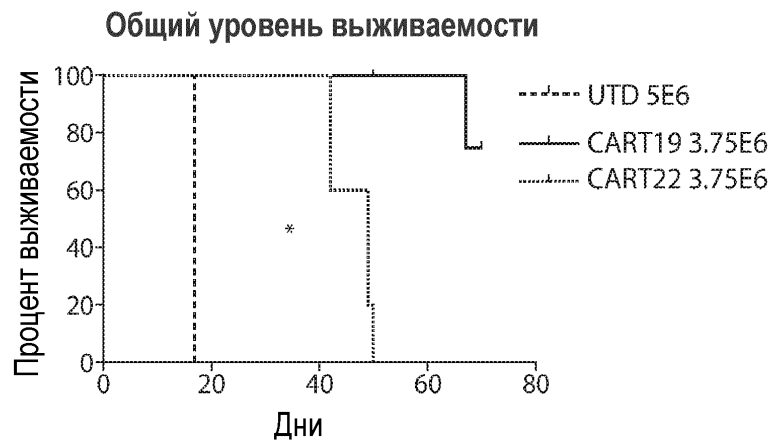
52/119



53/119



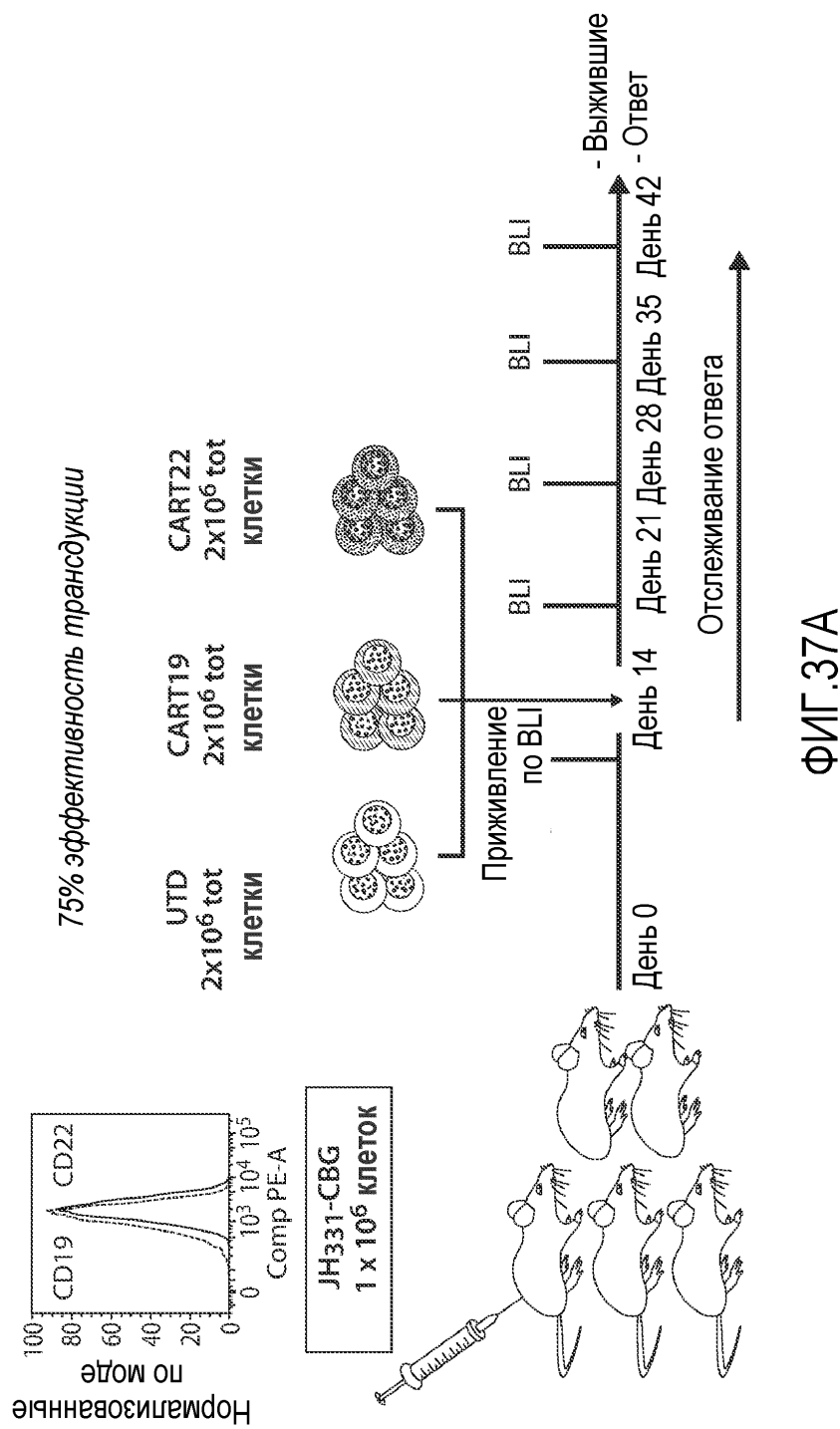
ФИГ.36В



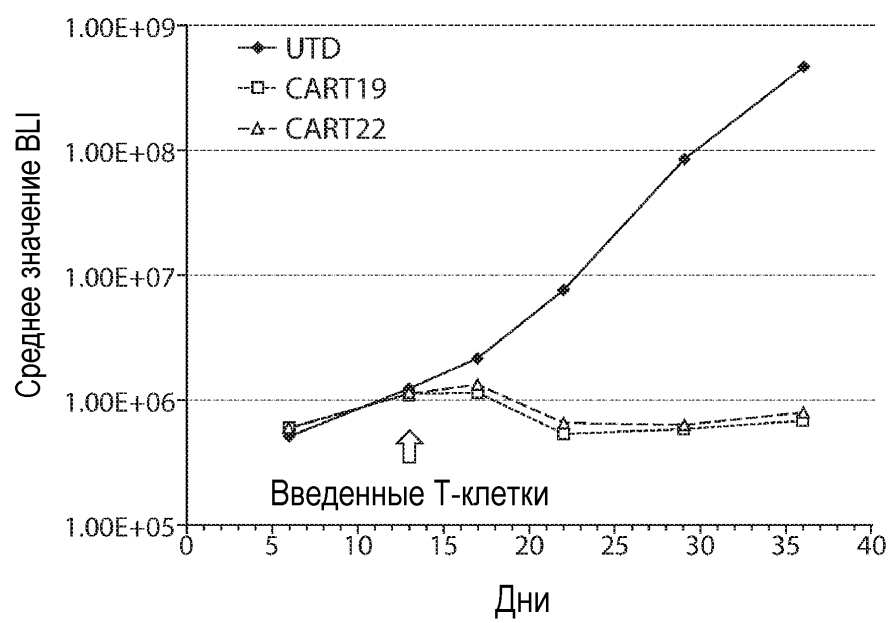
*CART нормализованы относительно одного и того же количества CAR-полож. (3.75e6/мышь)

ФИГ.36С

54/119

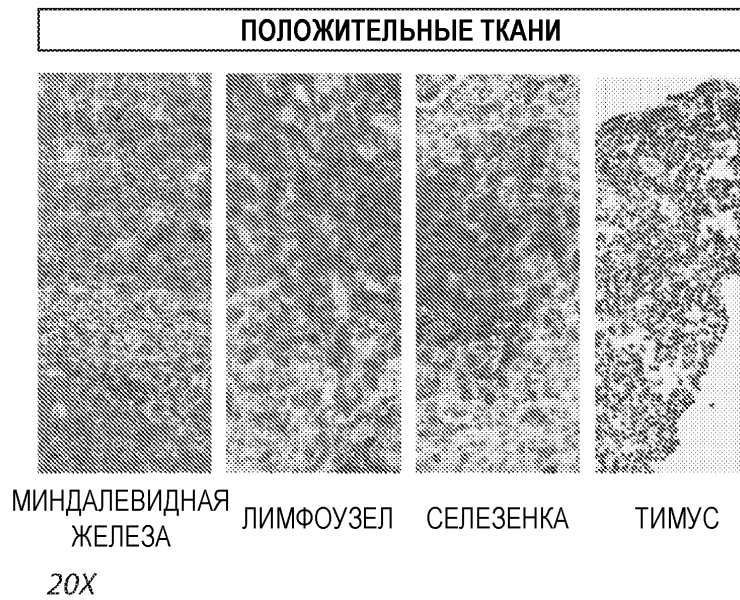


55/119



ФИГ.37В

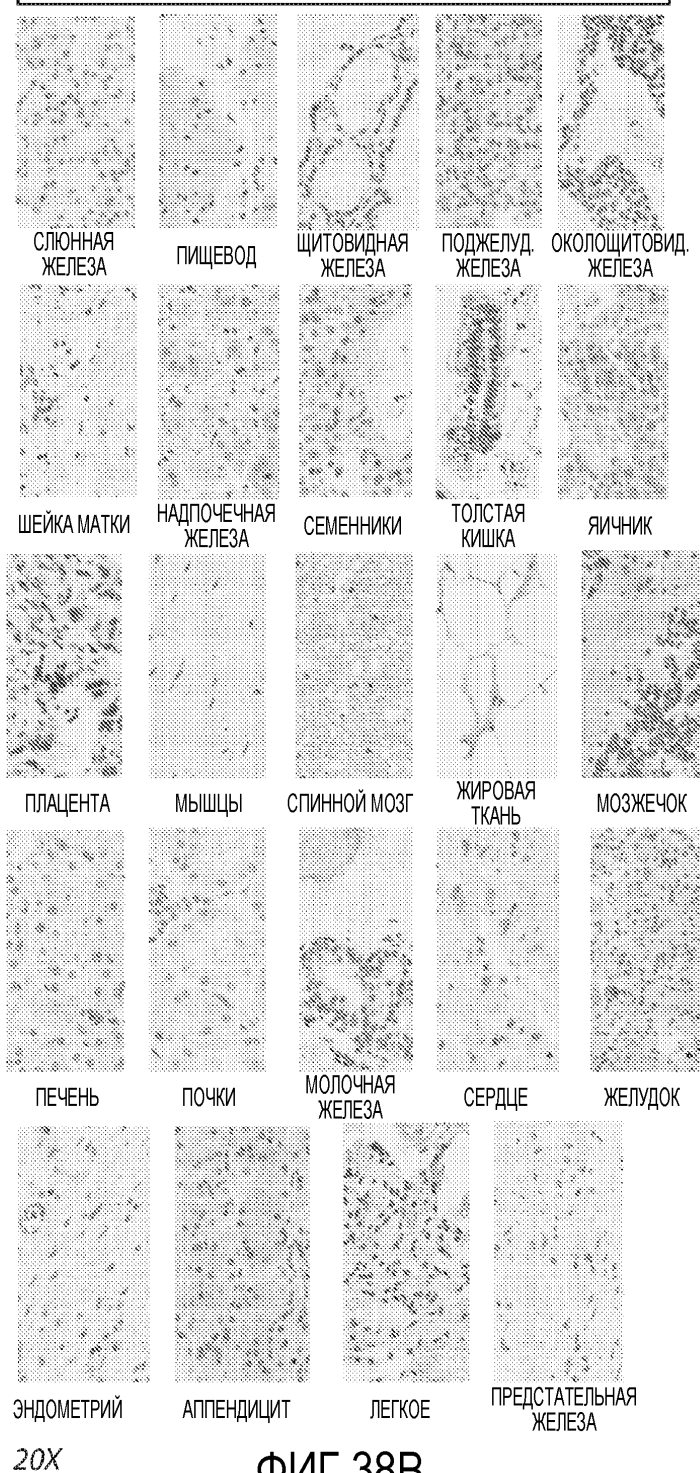
56/119



ФИГ.38А

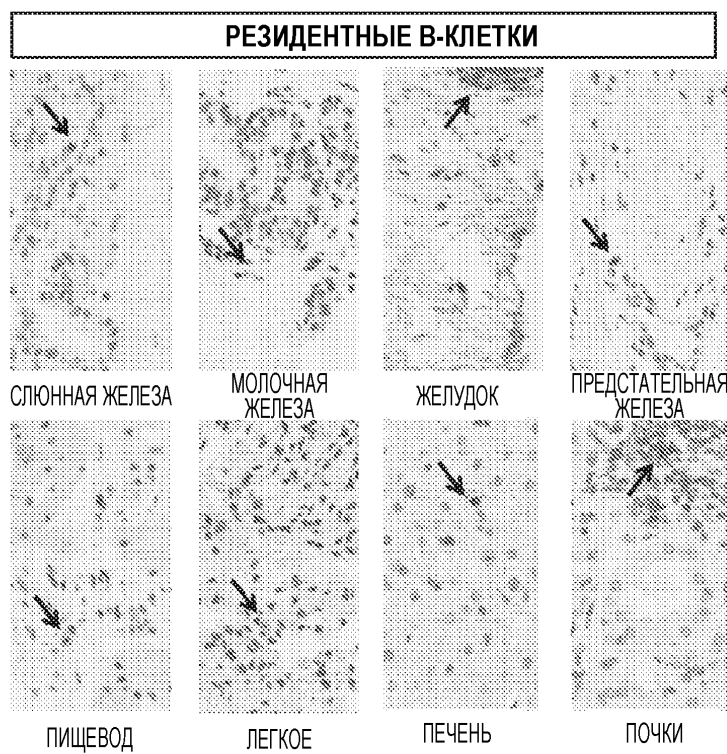
57/119

ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ ТКАНИ

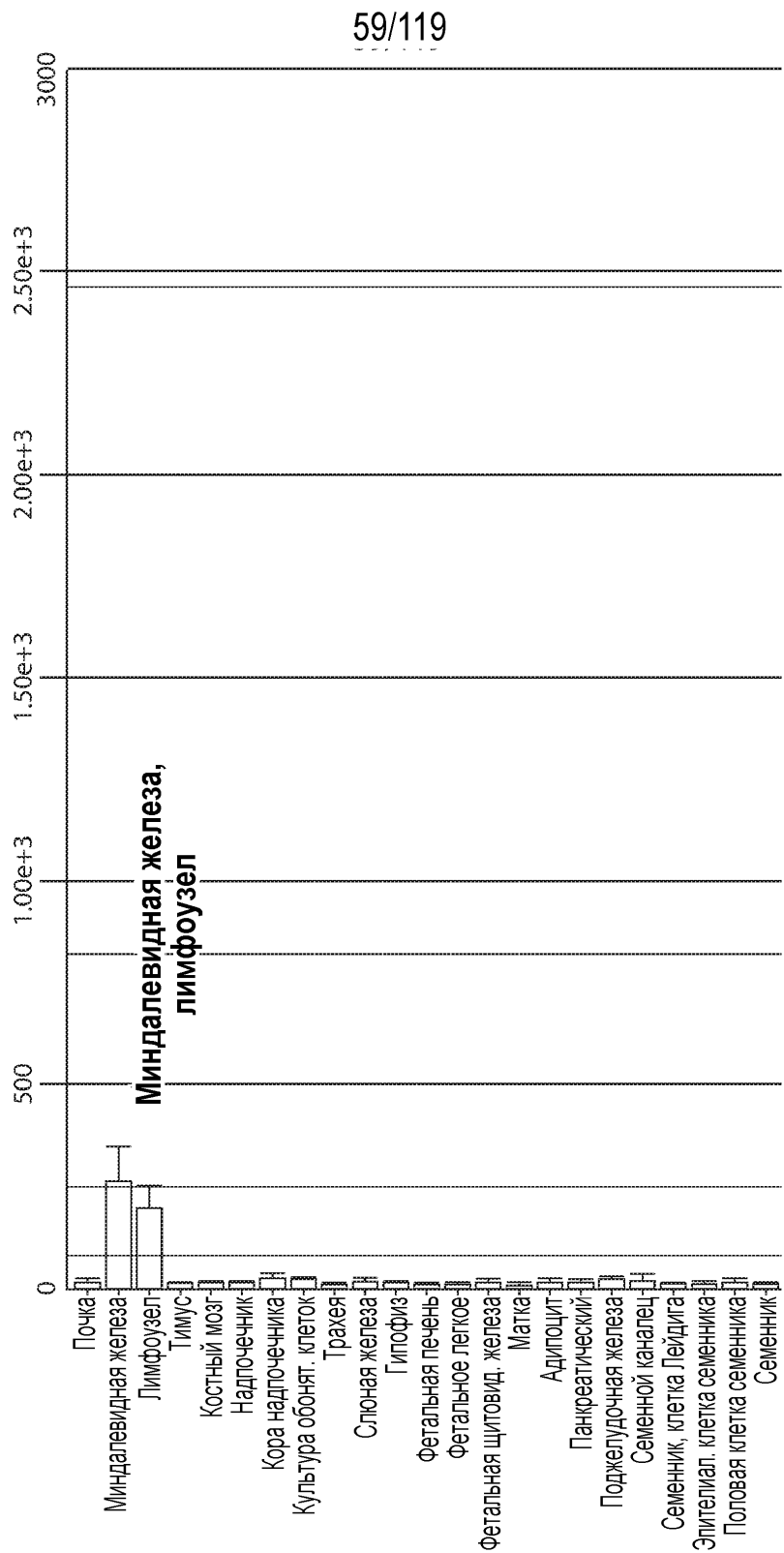


ФИГ.38В

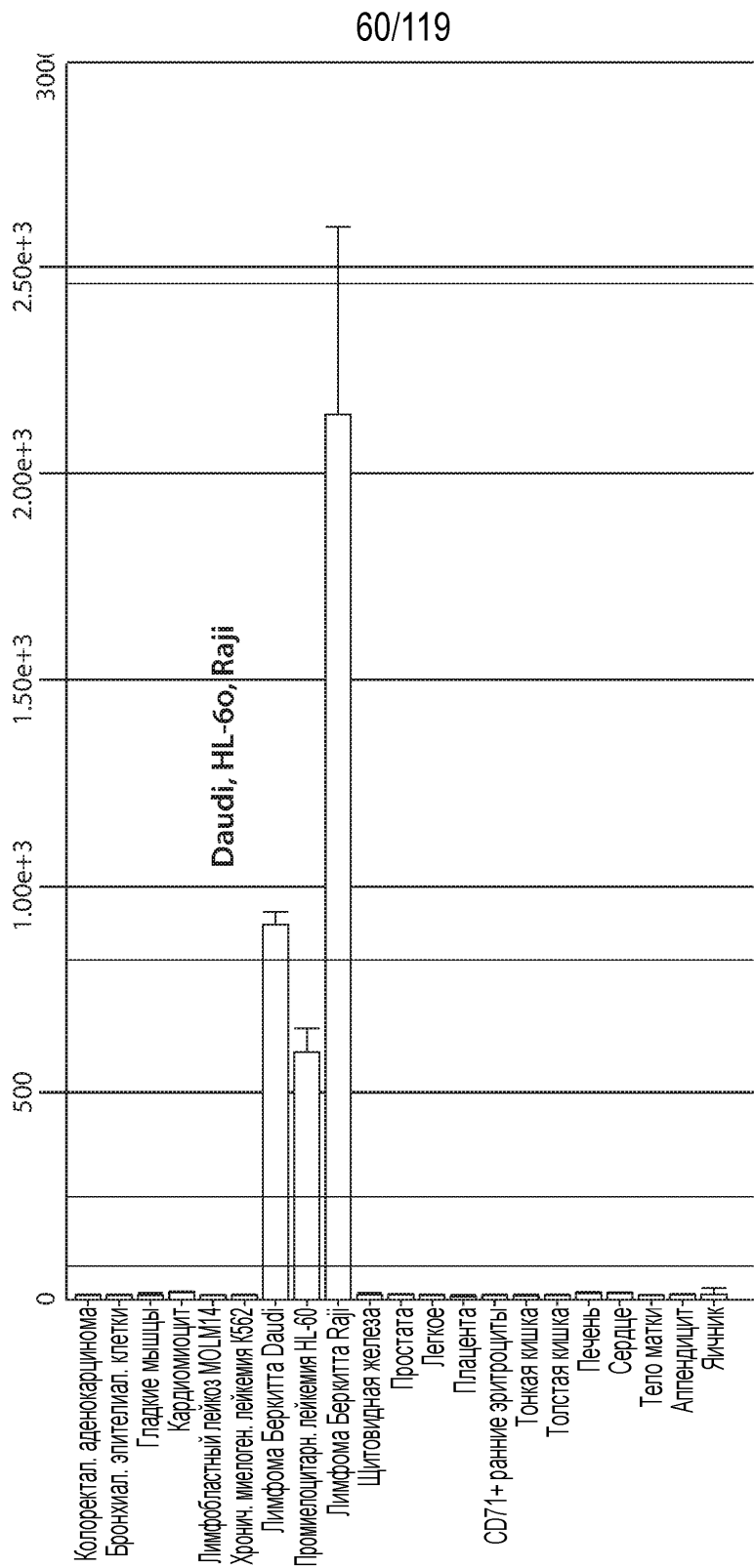
58/119



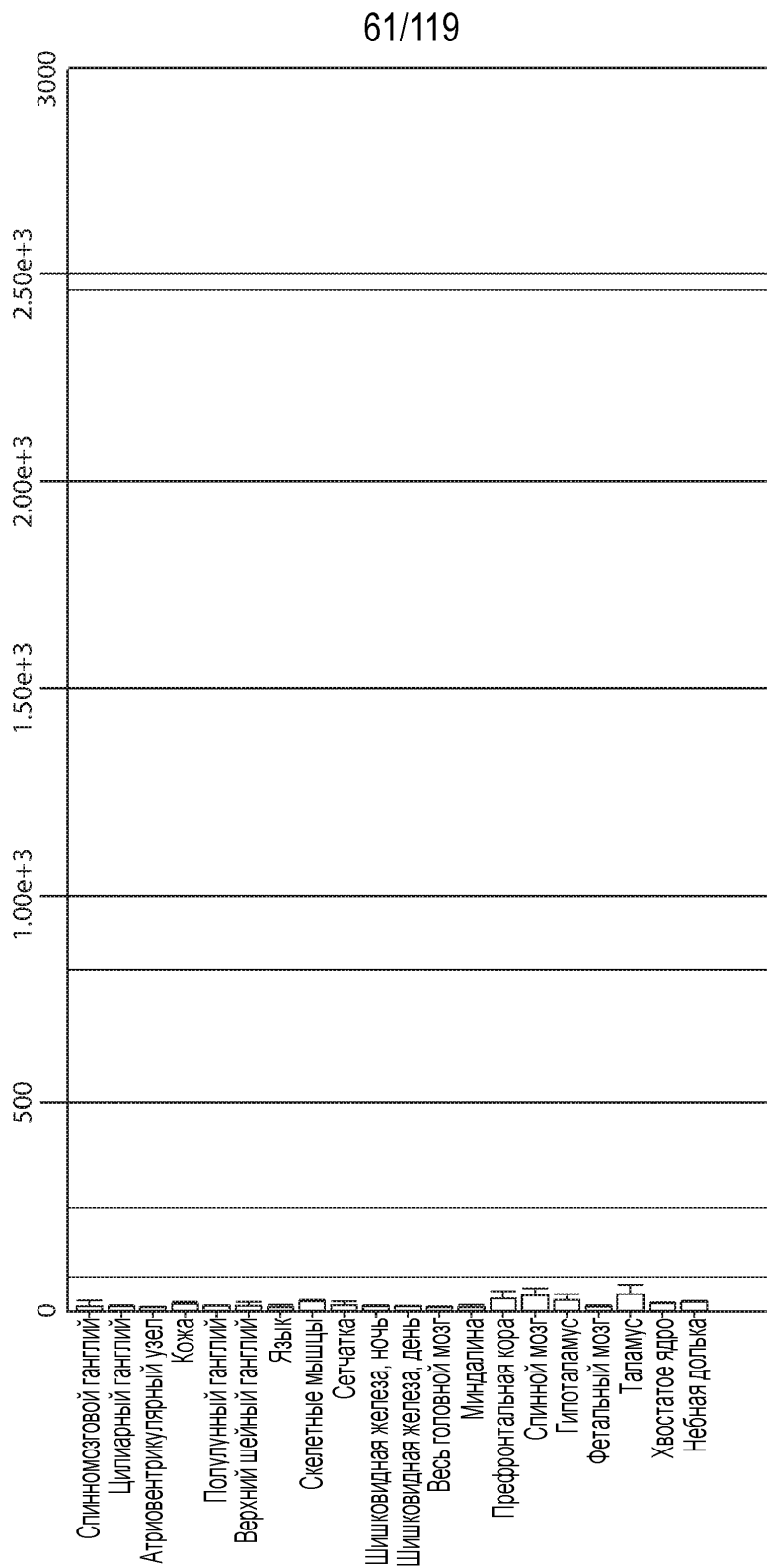
ФИГ.38С



ФИГ.39-1

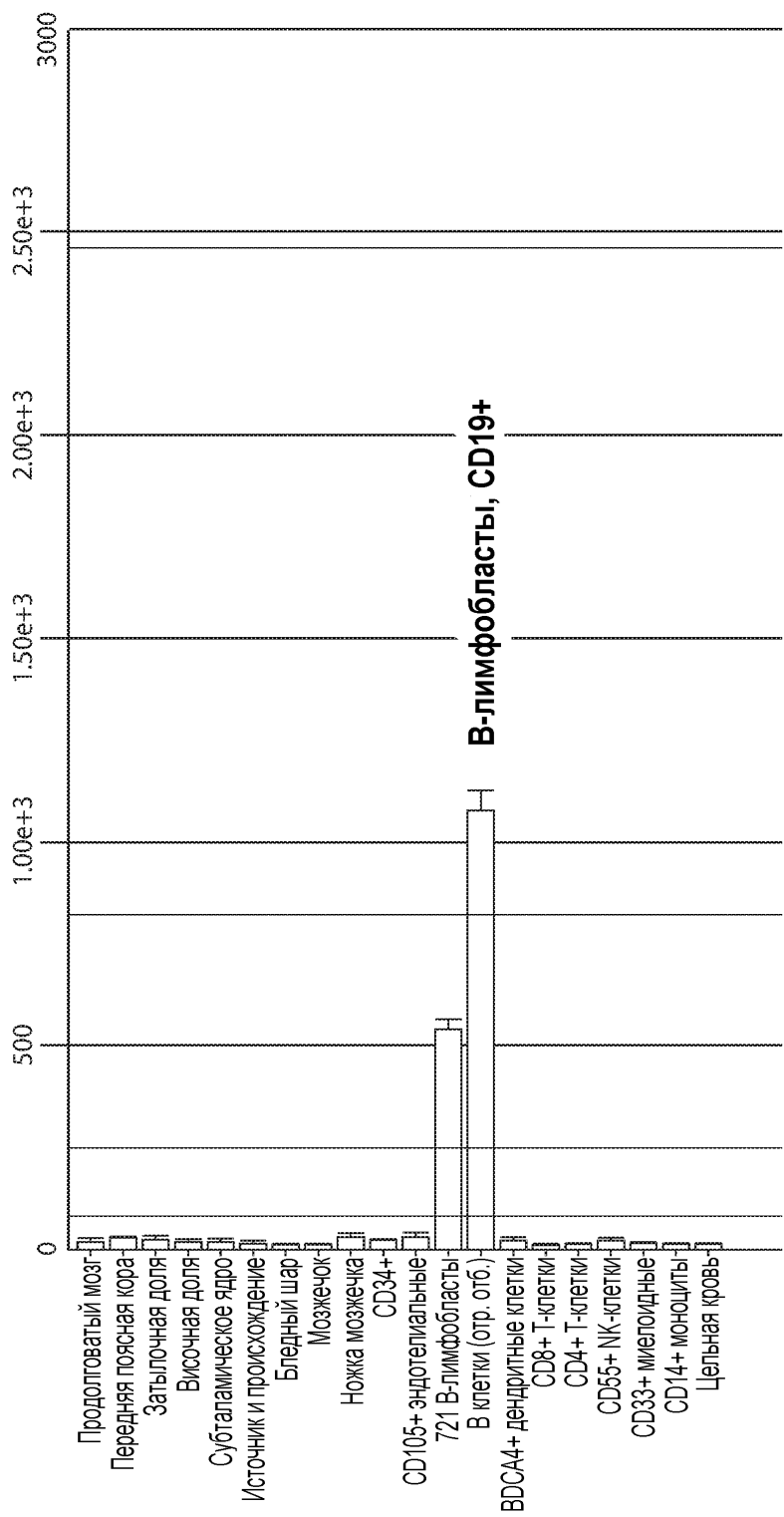


ФИГ.39-2



ФИГ.39-3

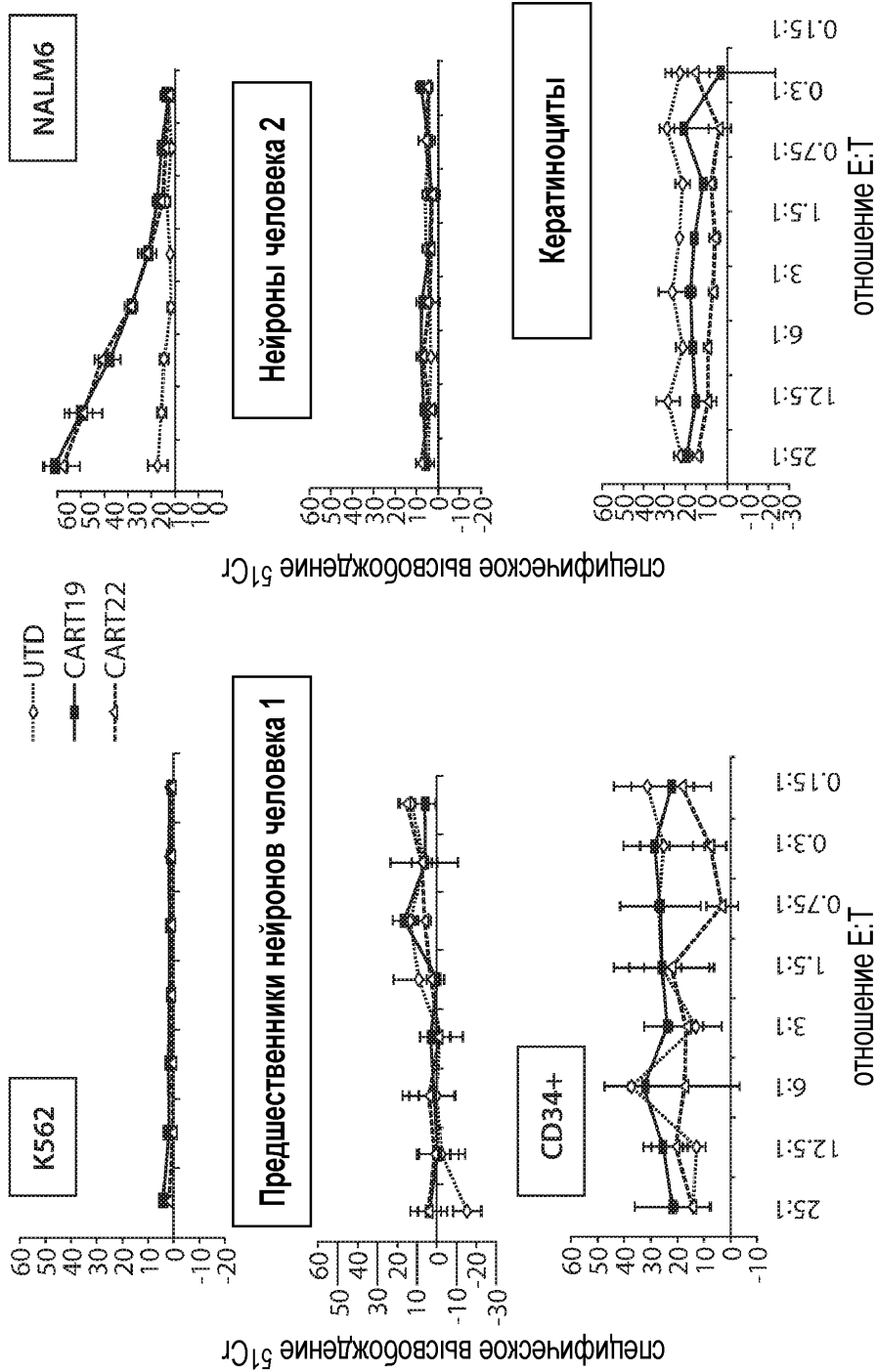
62/119



Источник: BioGPS.org, GeneAtlas U133A, gsm

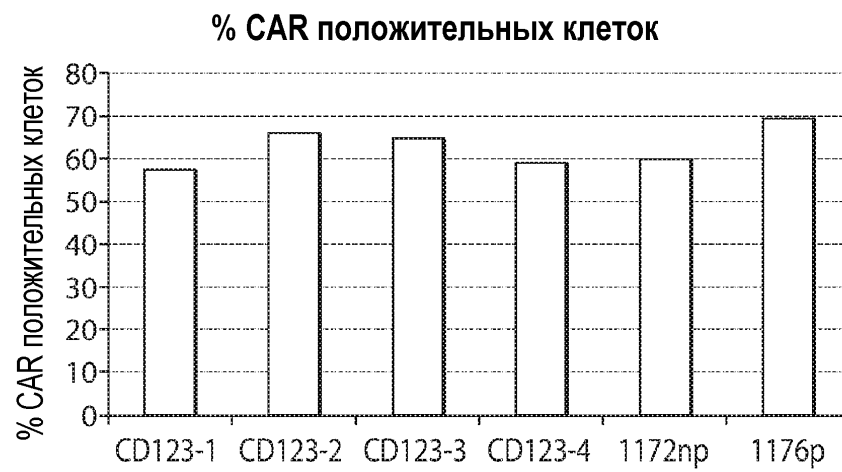
ФИГ. 39-4

63/119



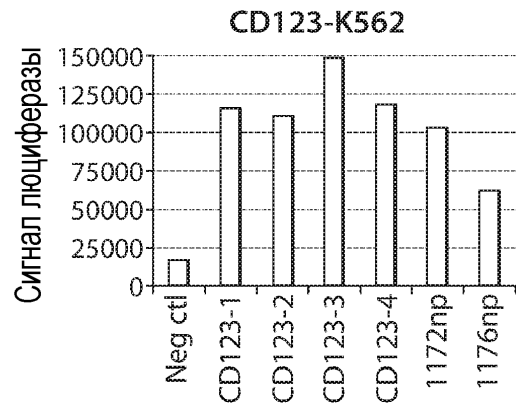
ФИГ.40

64/119

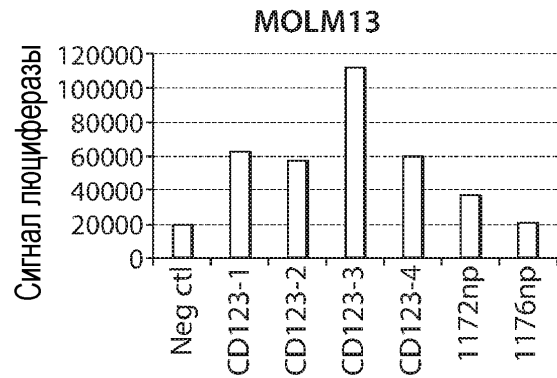


ФИГ.41

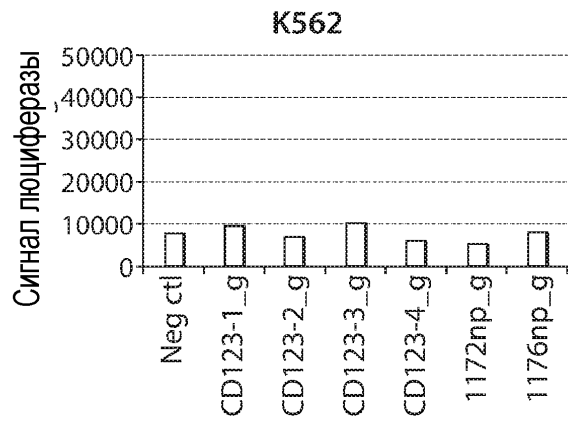
65/119



ФИГ.42А

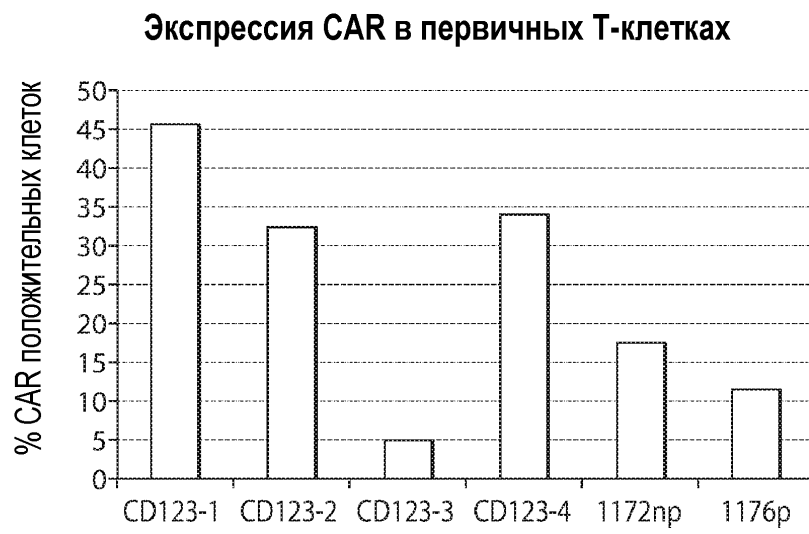


ФИГ.42В



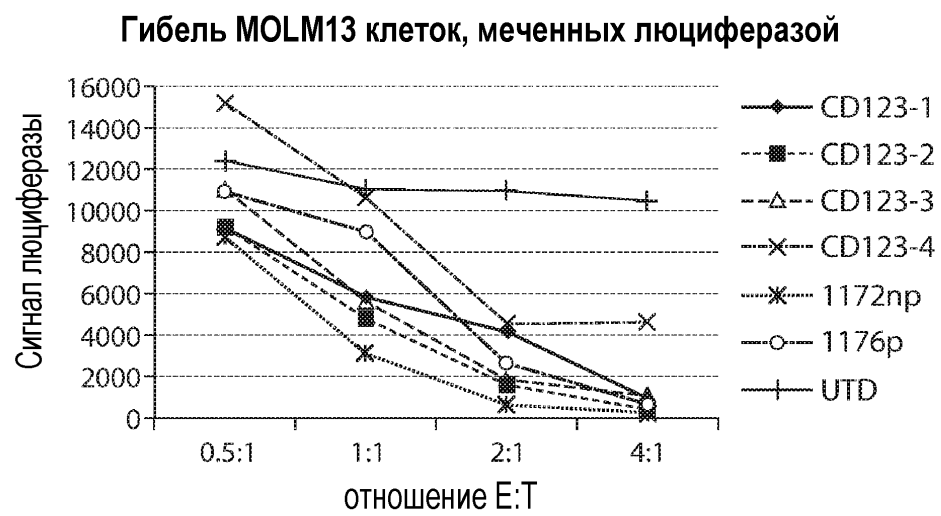
ФИГ.42С

66/119



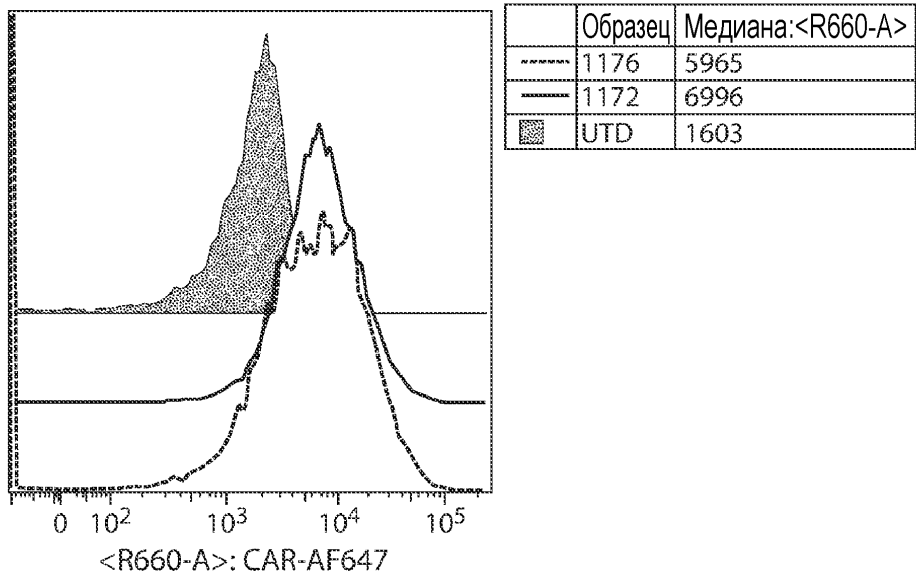
ФИГ.43А

67/119

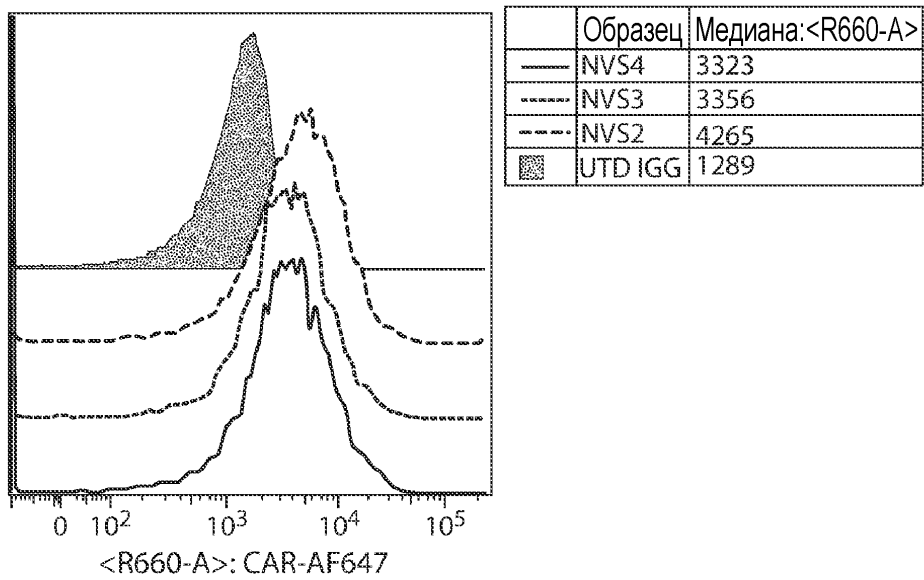


ФИГ.43В

68/119

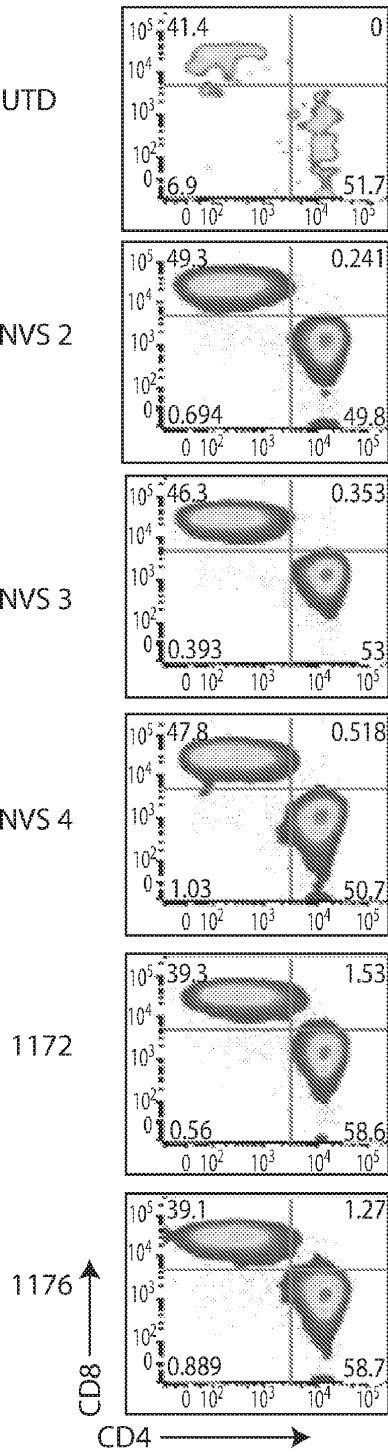


ФИГ.44А



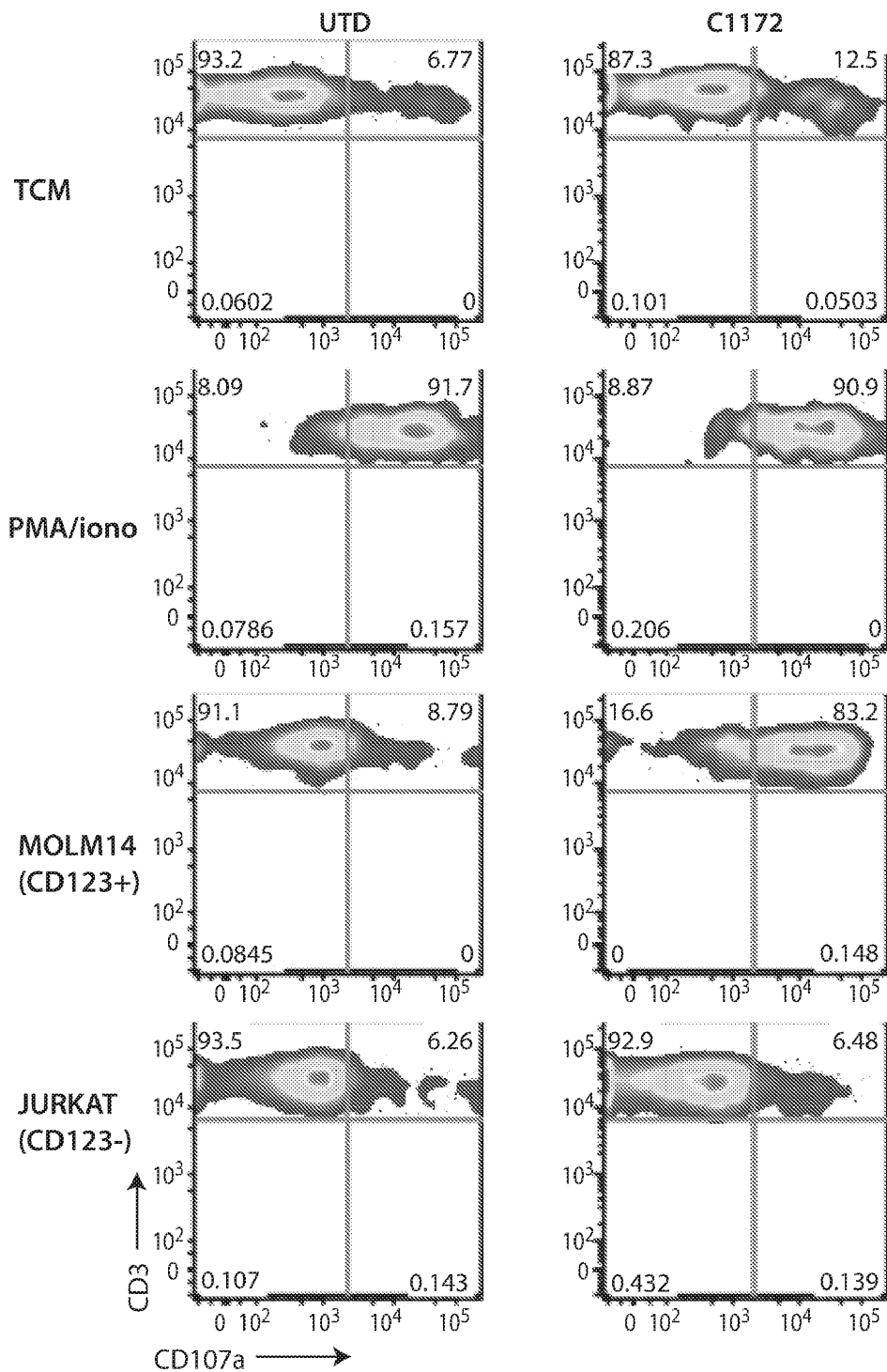
ФИГ.44В

69/119



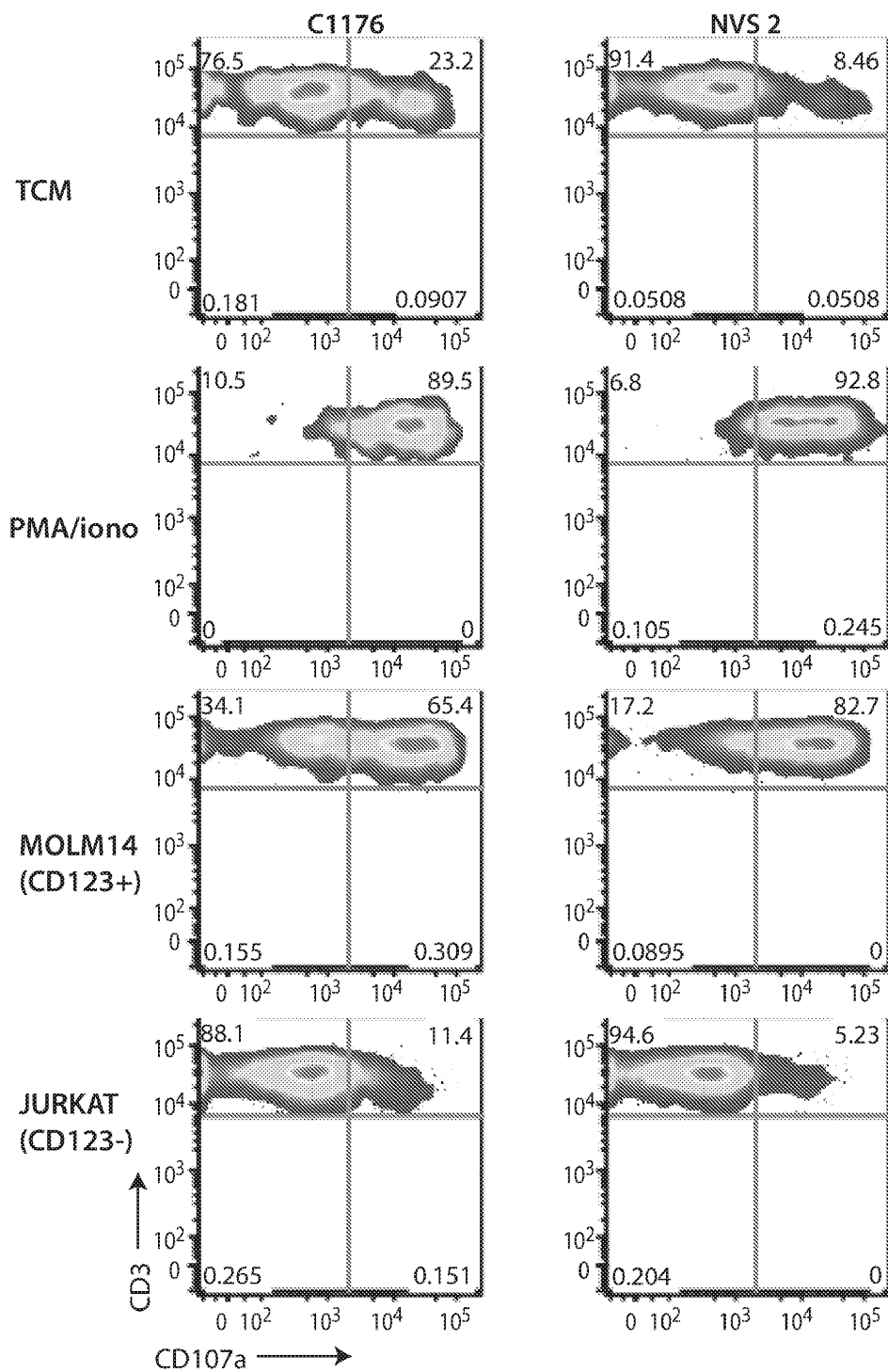
ФИГ.45

70/119



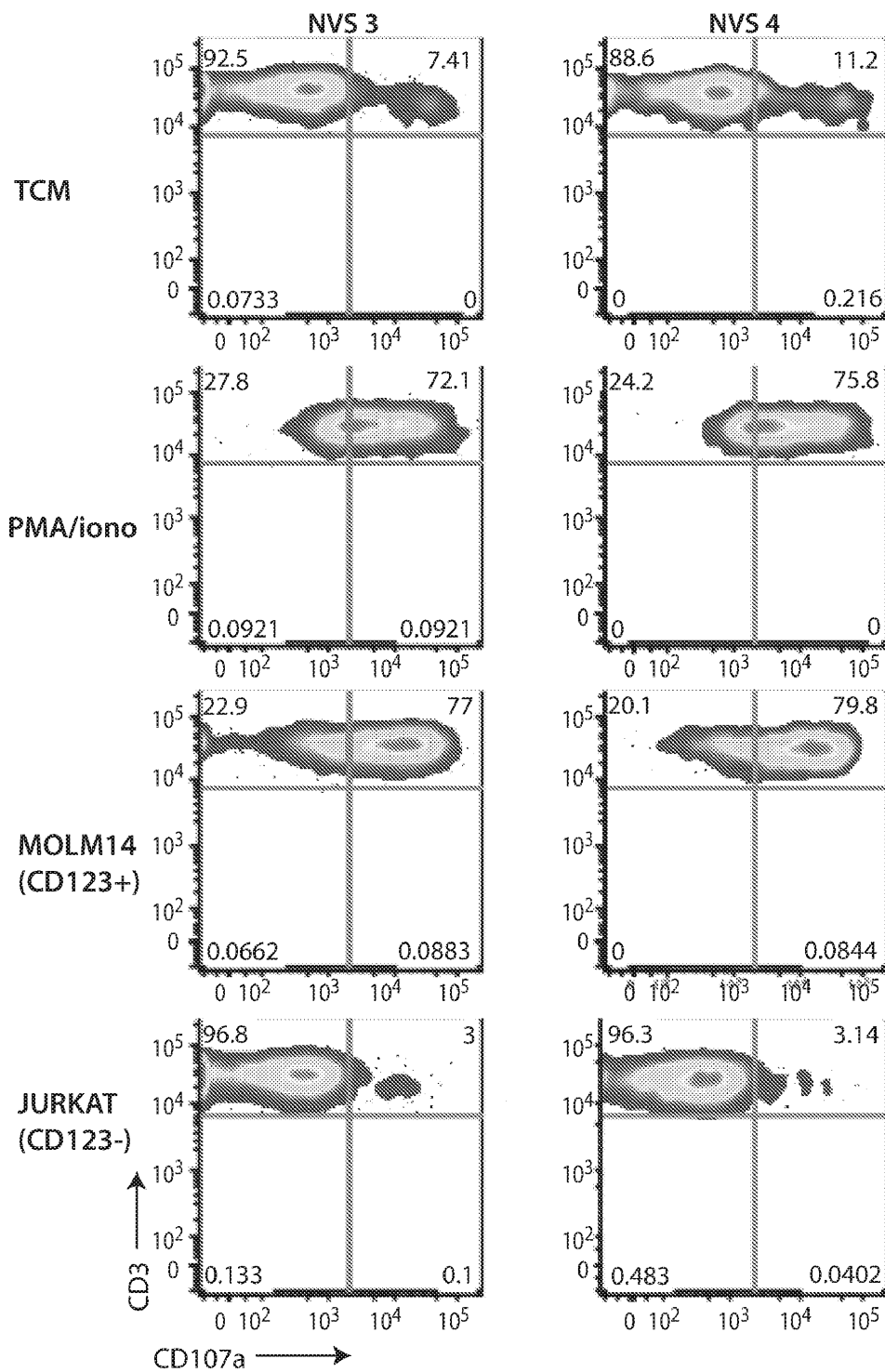
ФИГ.46-1

71/119



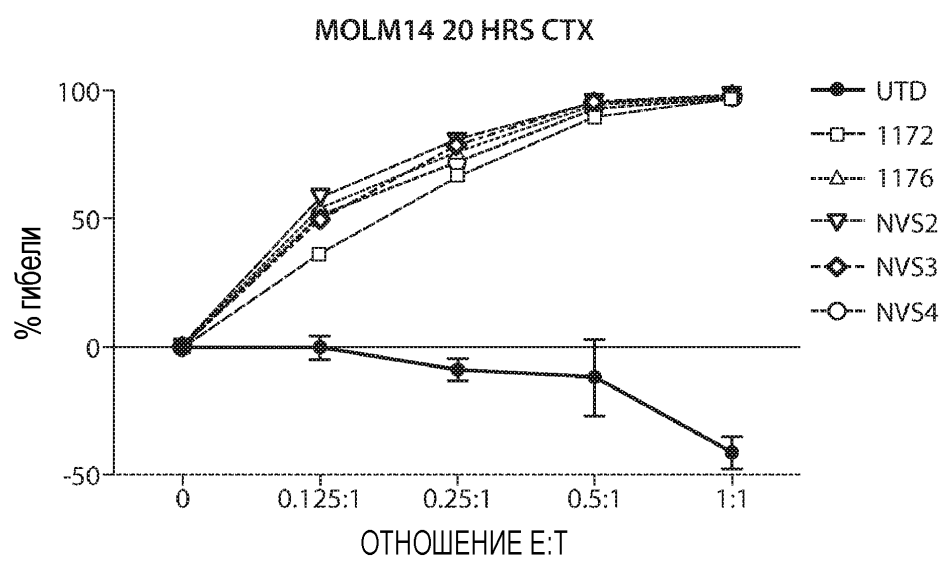
ФИГ.46-2

72/119



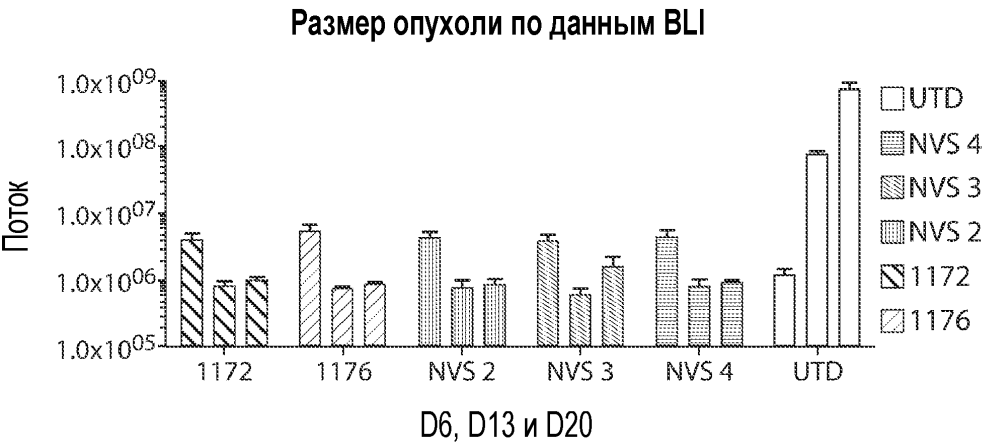
ФИГ.46-3

73/119



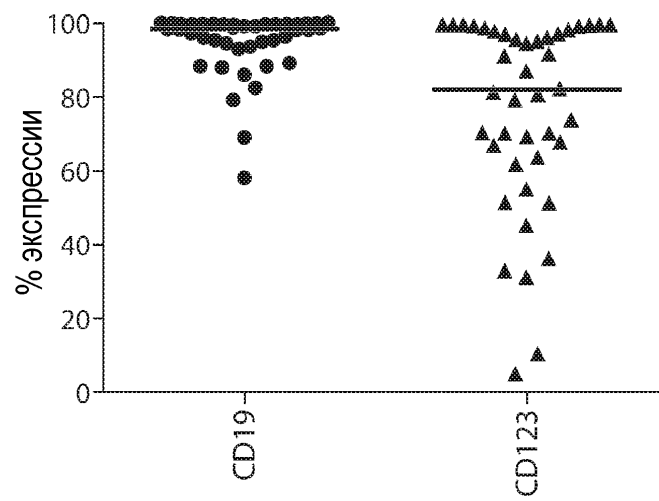
ФИГ.47

74/119

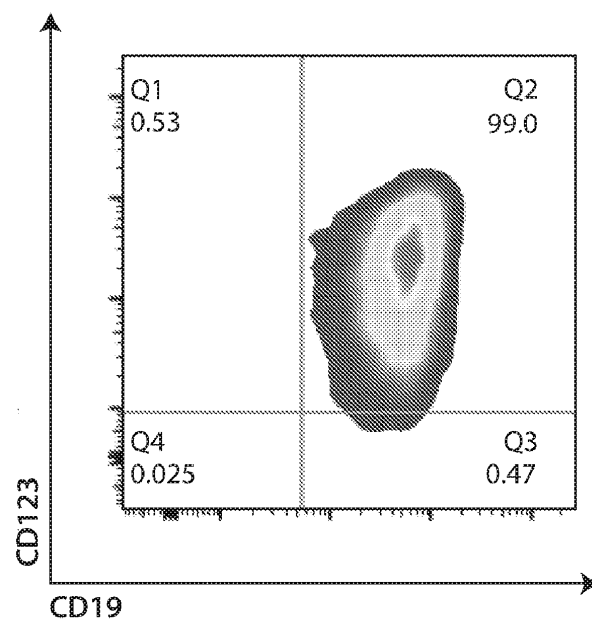


ФИГ.48

75/119

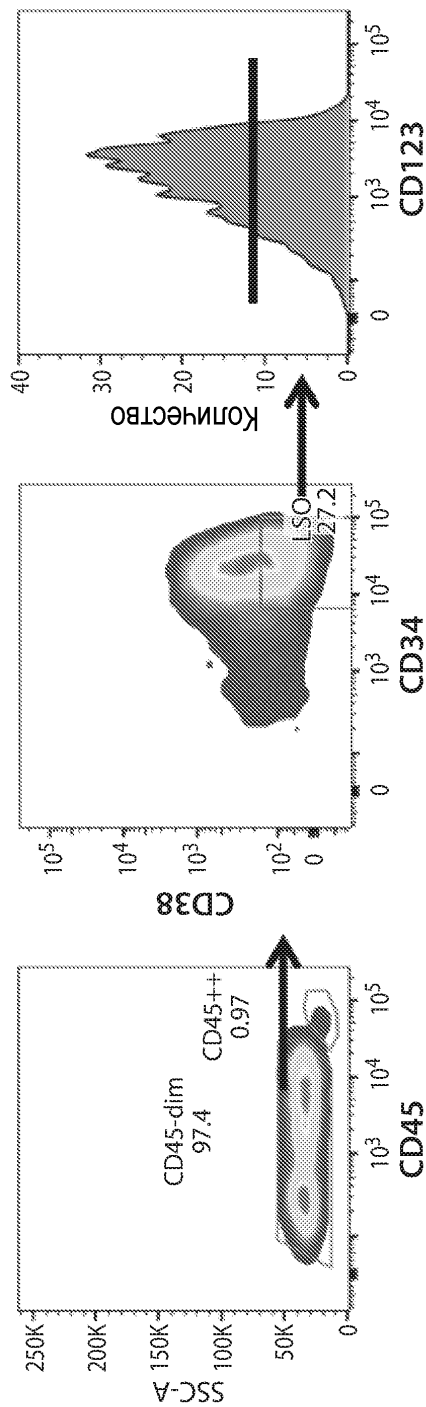


ФИГ.49А



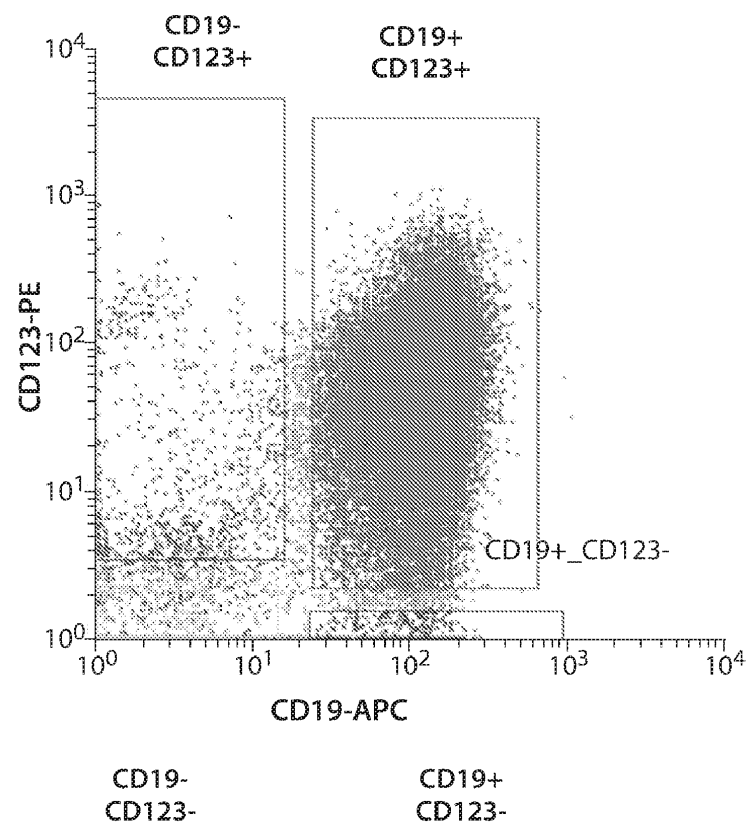
ФИГ.49В

76/119



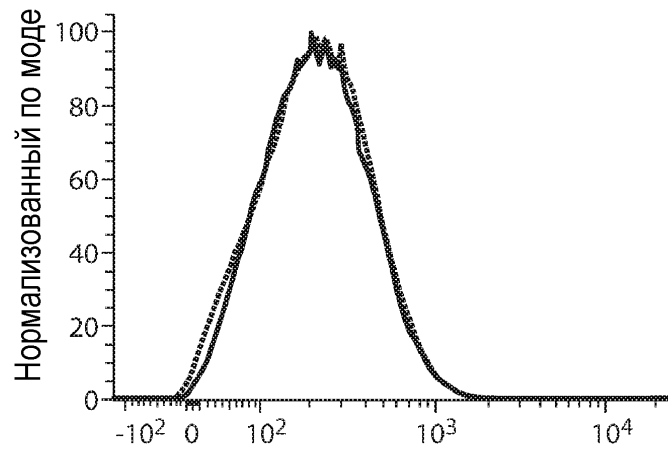
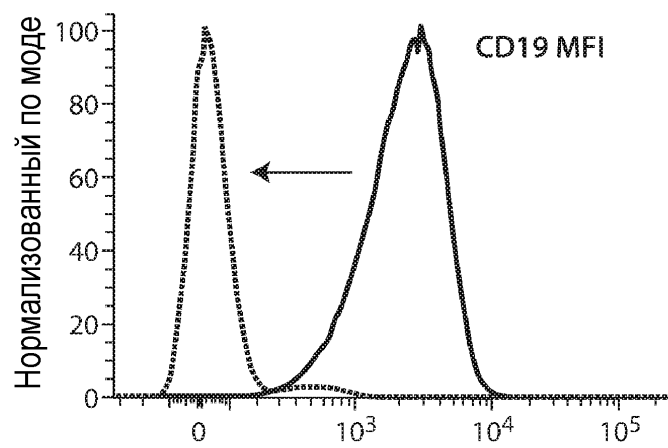
ФИГ.49С

77/119



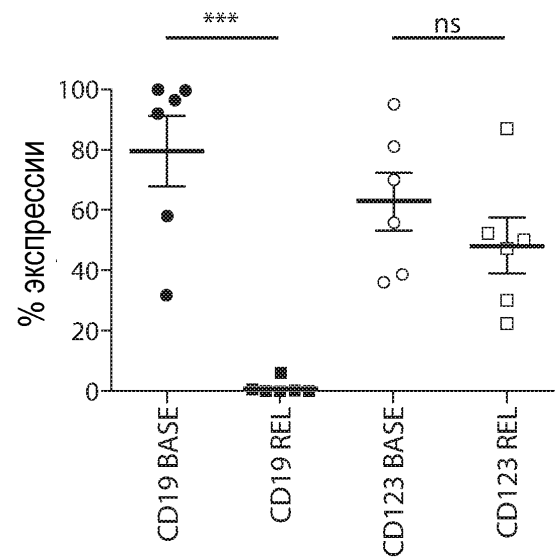
ФИГ.49D

78/119



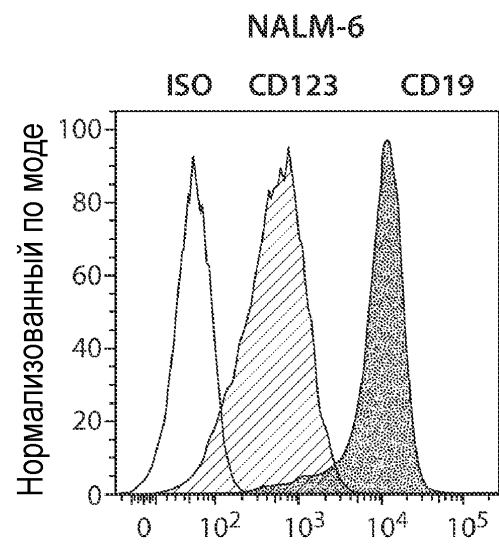
ФИГ.49Е

79/119

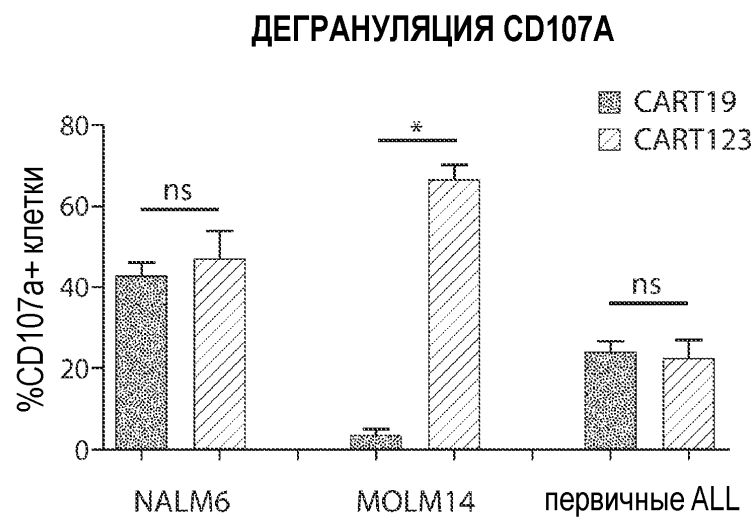


ФИГ.49F

80/119

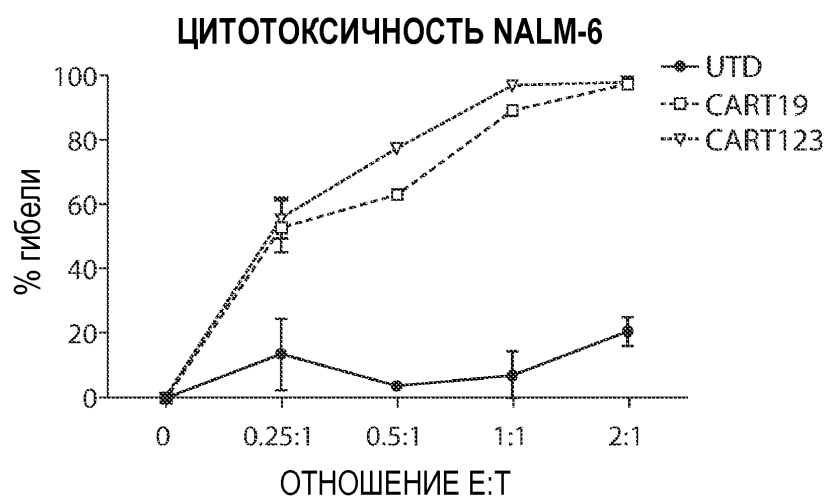


ФИГ.50А

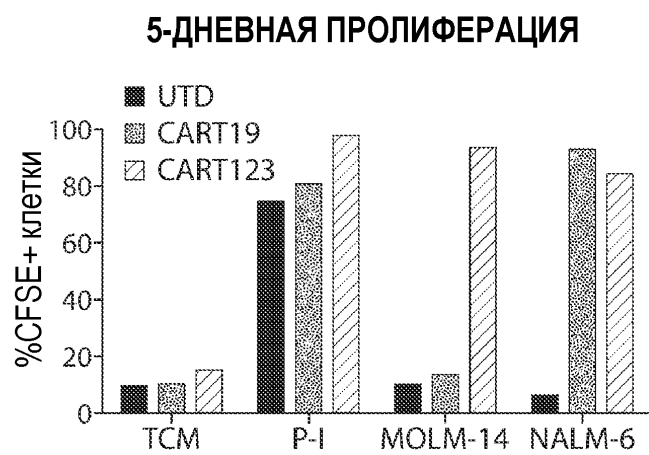


ФИГ.50В

81/119

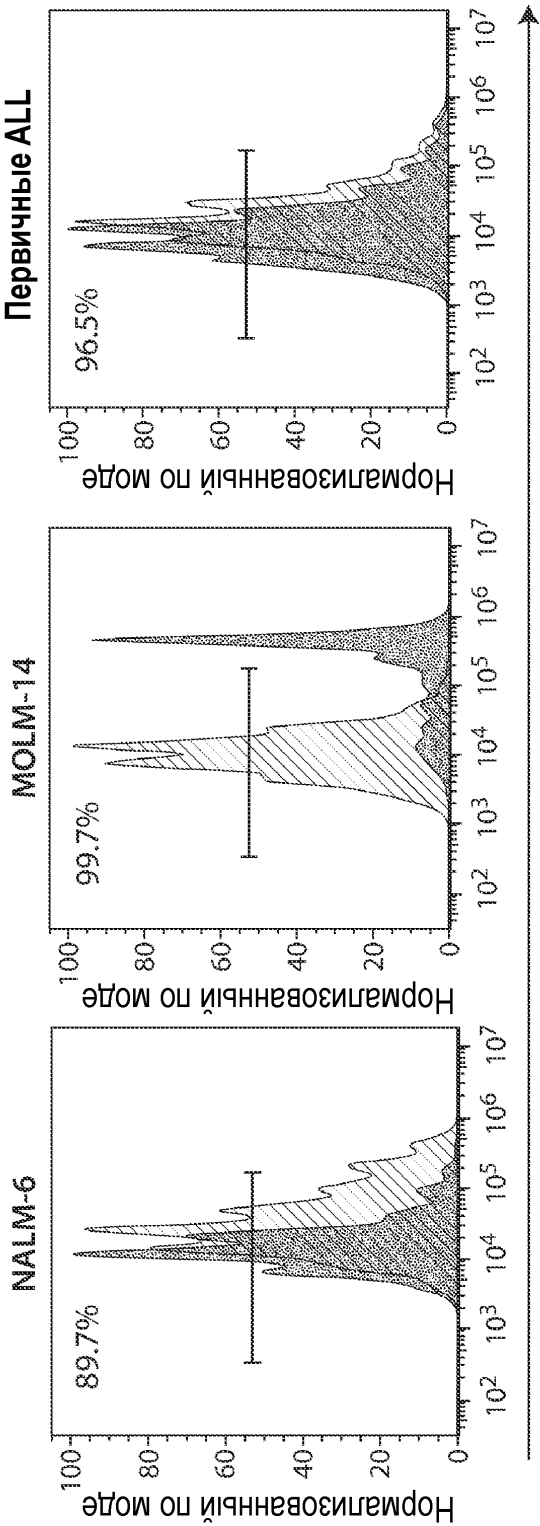


ФИГ.50С



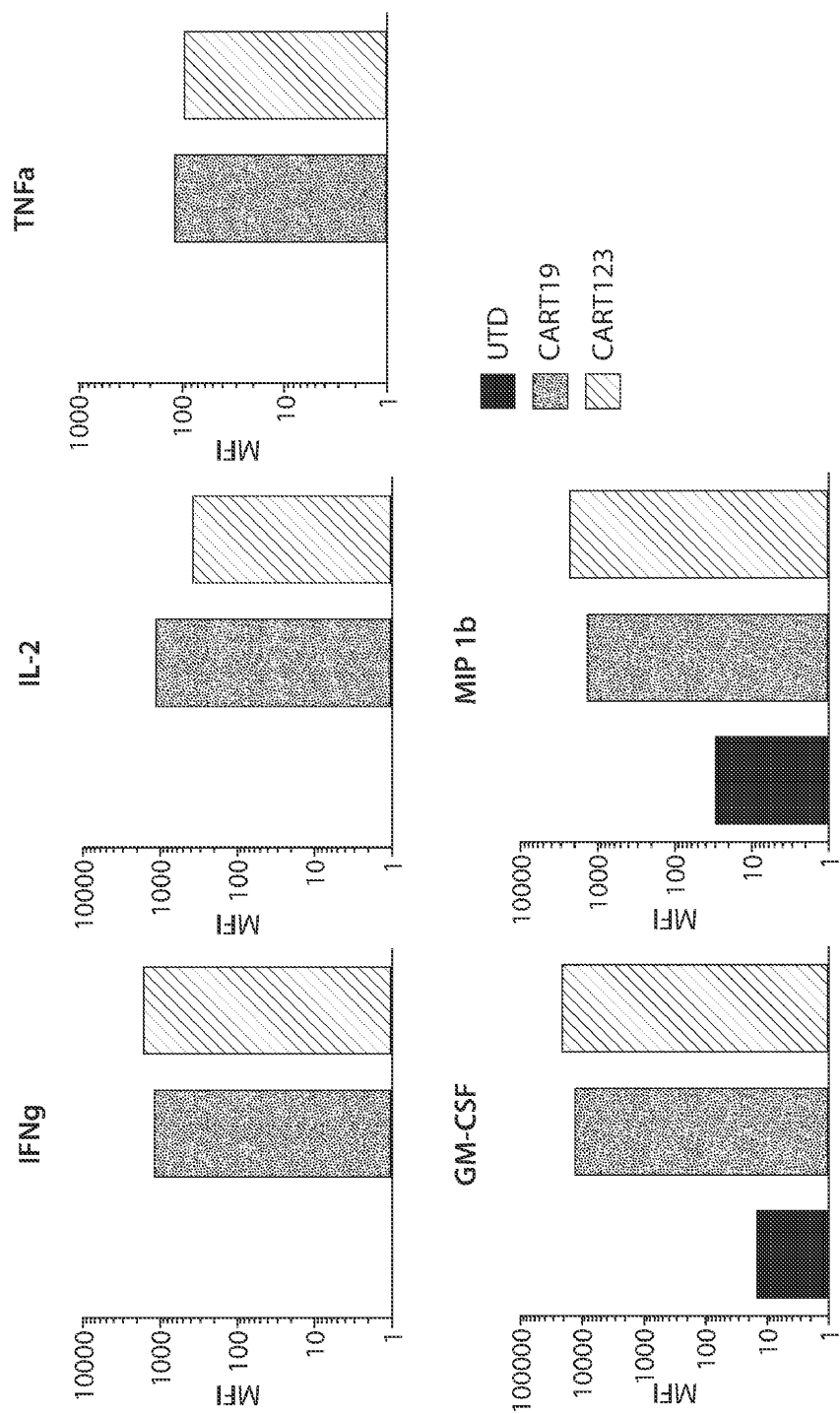
ФИГ.50D

82/119



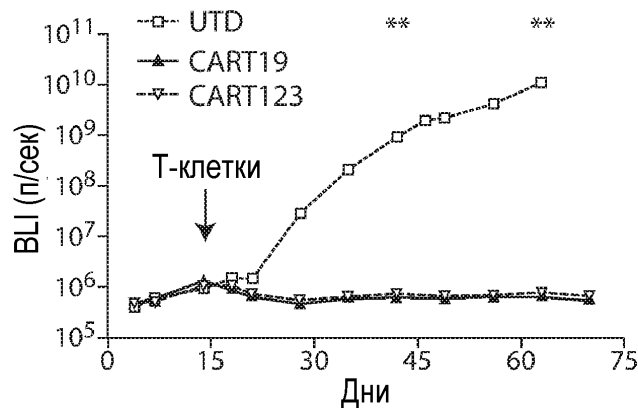
CFSE
ФИГ.50Е

83/119

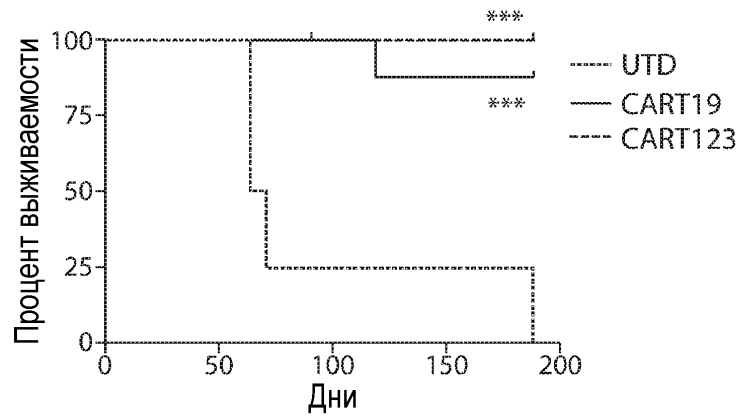


ΦИГ.50F

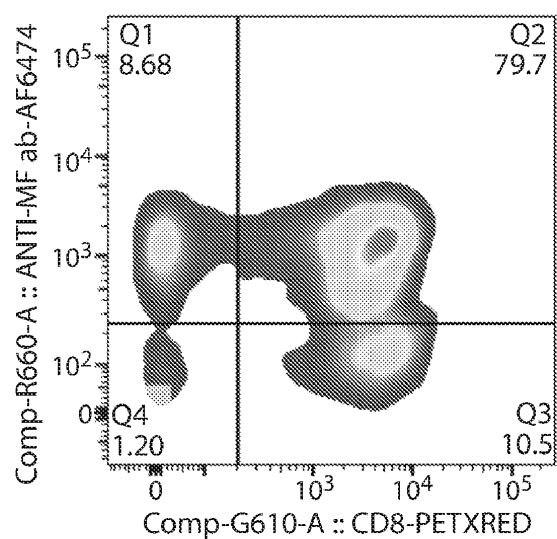
84/119



ФИГ.51А

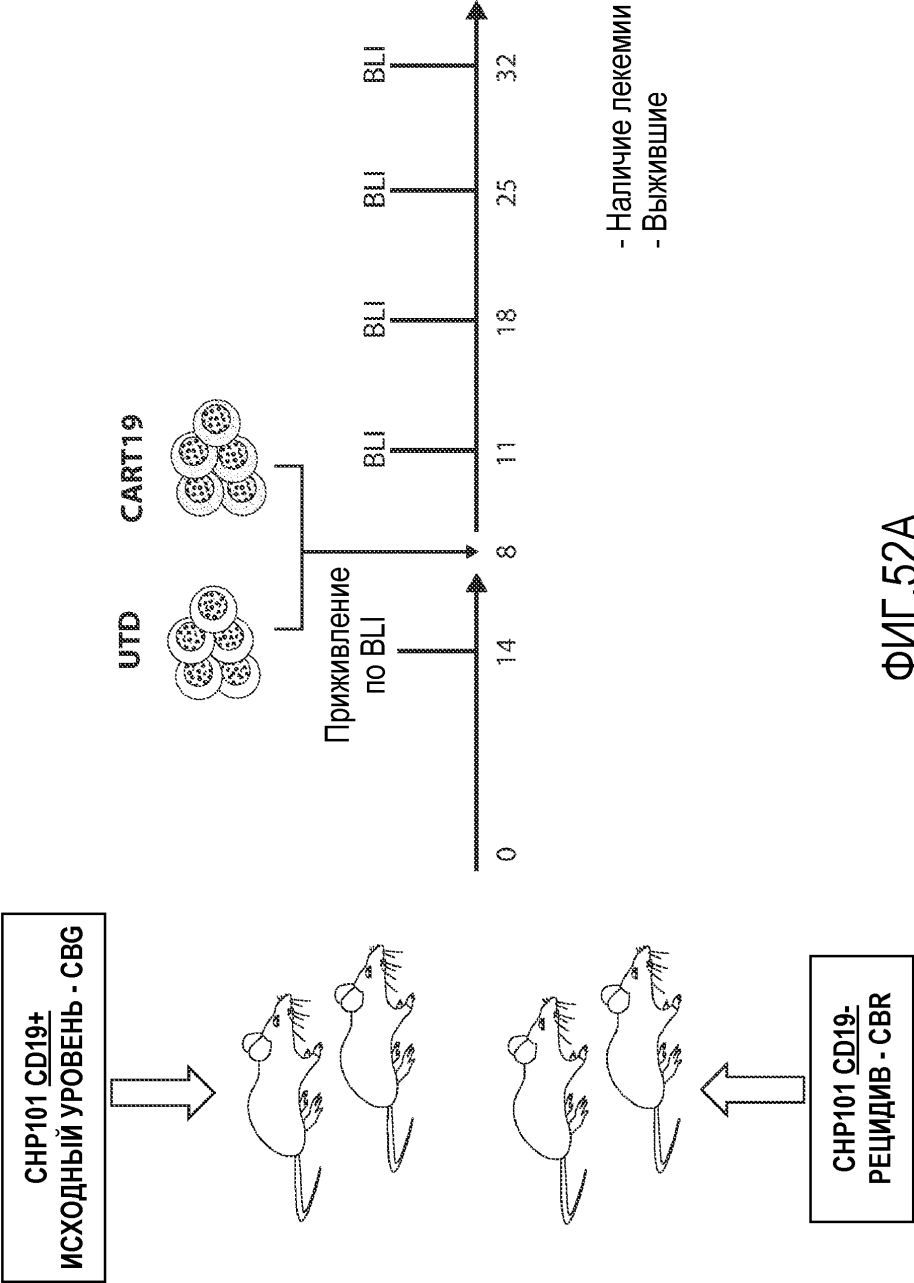


ФИГ.51В



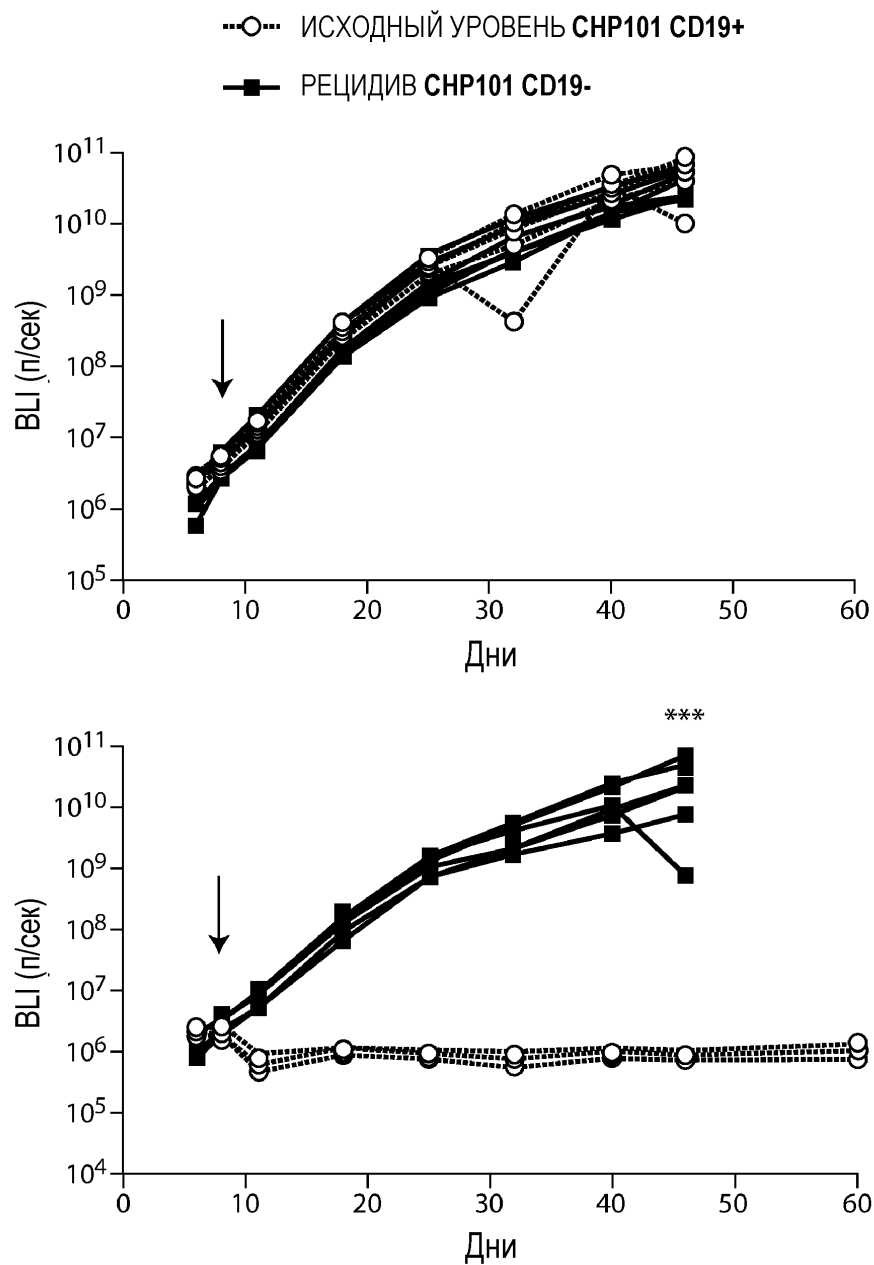
ФИГ.51С

85/119



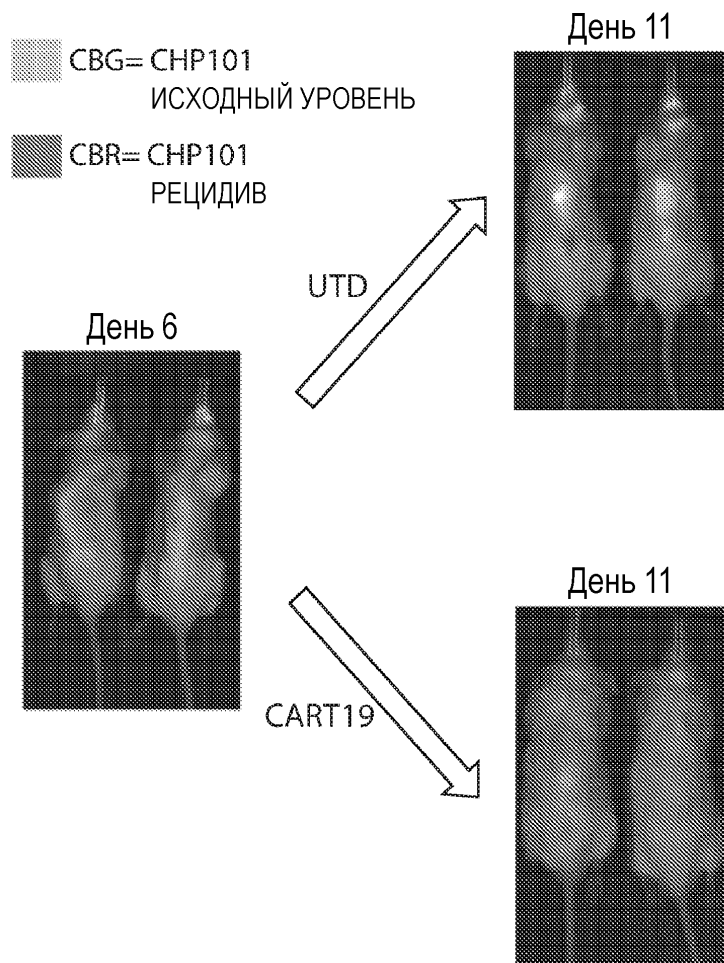
ФИГ. 52А

86/119



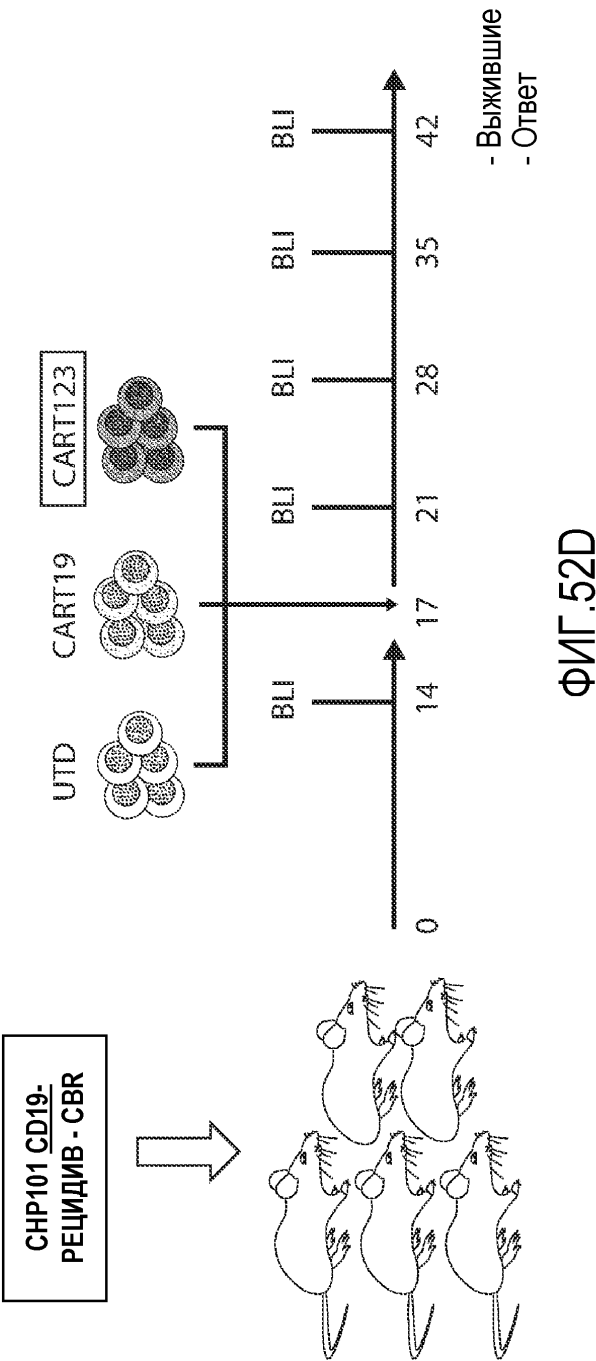
ФИГ.52В

87/119

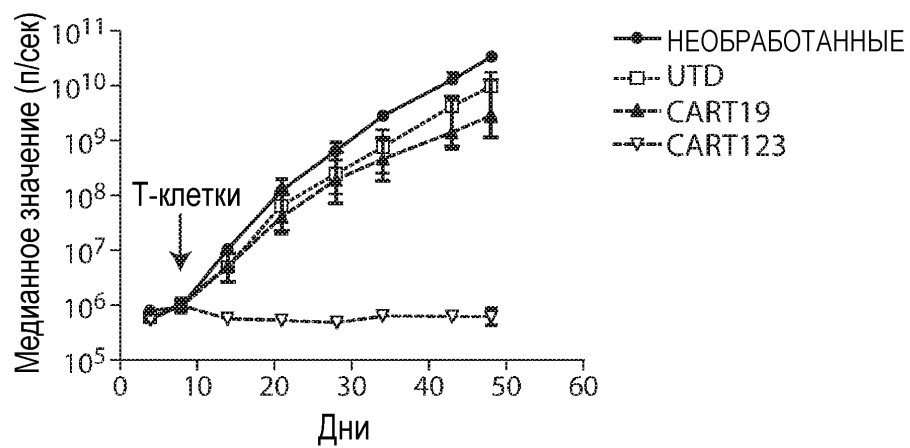


ФИГ.52С

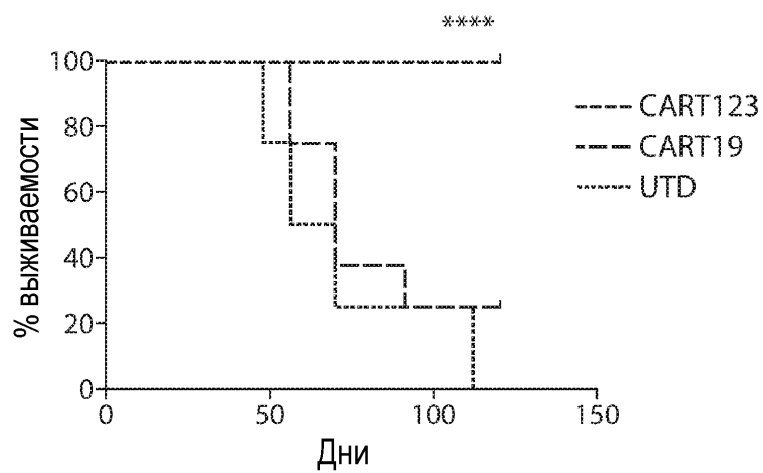
88/119



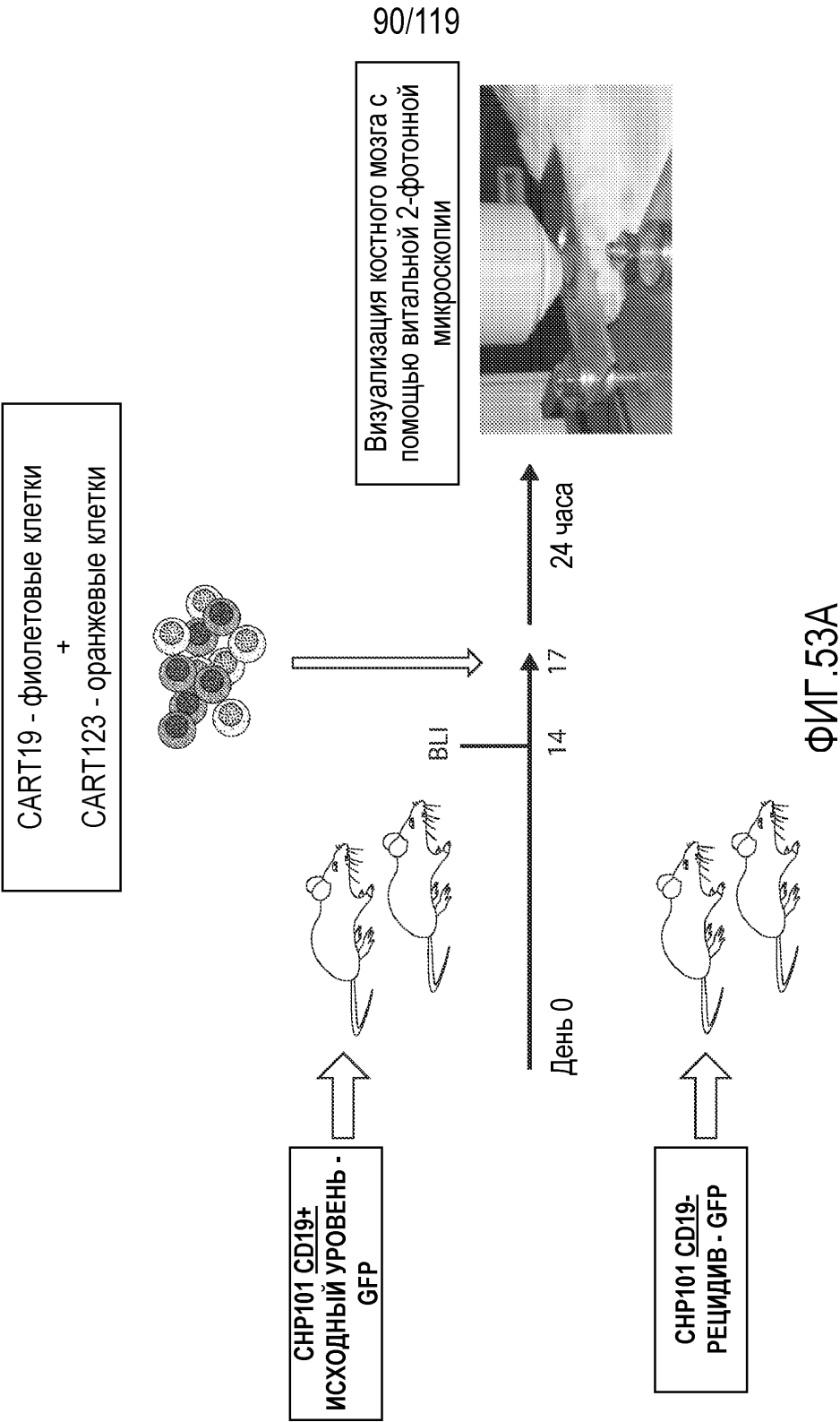
89/119



ФИГ.52Е



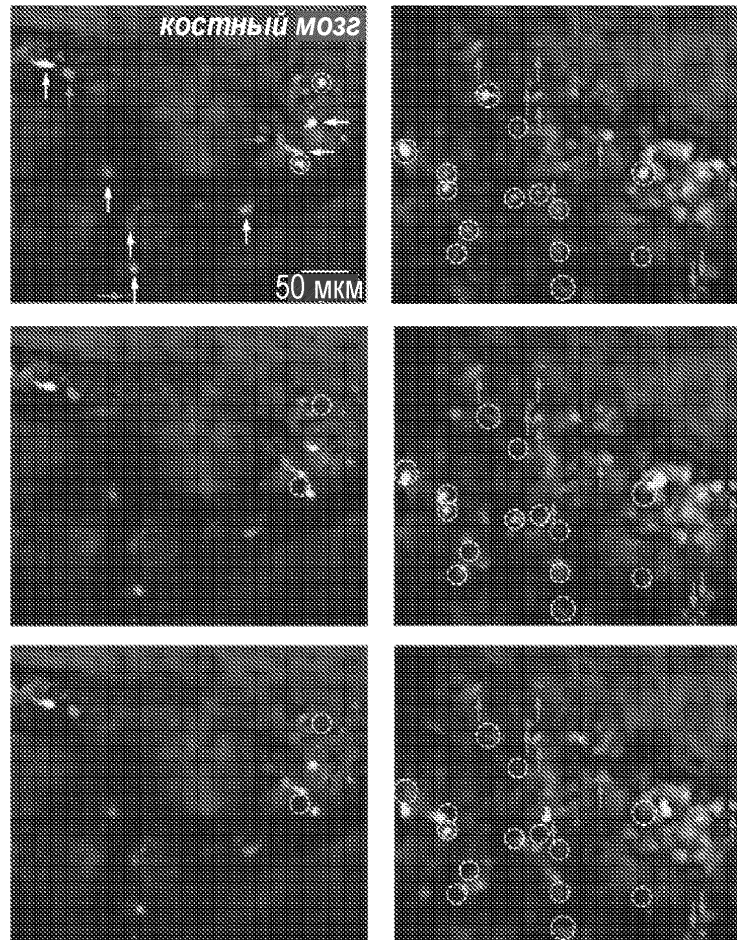
ФИГ.52F



91/119

CHP-101 ИСХОДНЫЙ УРОВЕНЬ
CD19+CD123+

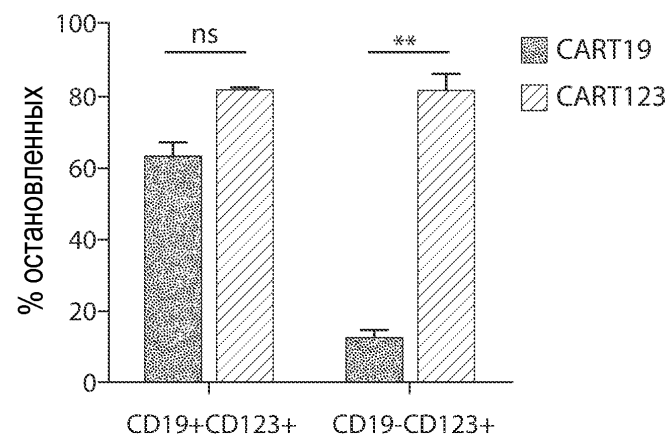
CHP-101 РЕЦИДИВ
CD19-CD123+



-  CHP-101 (GFP)
-  CART123 (CTO)
-  CART19 (CTV)

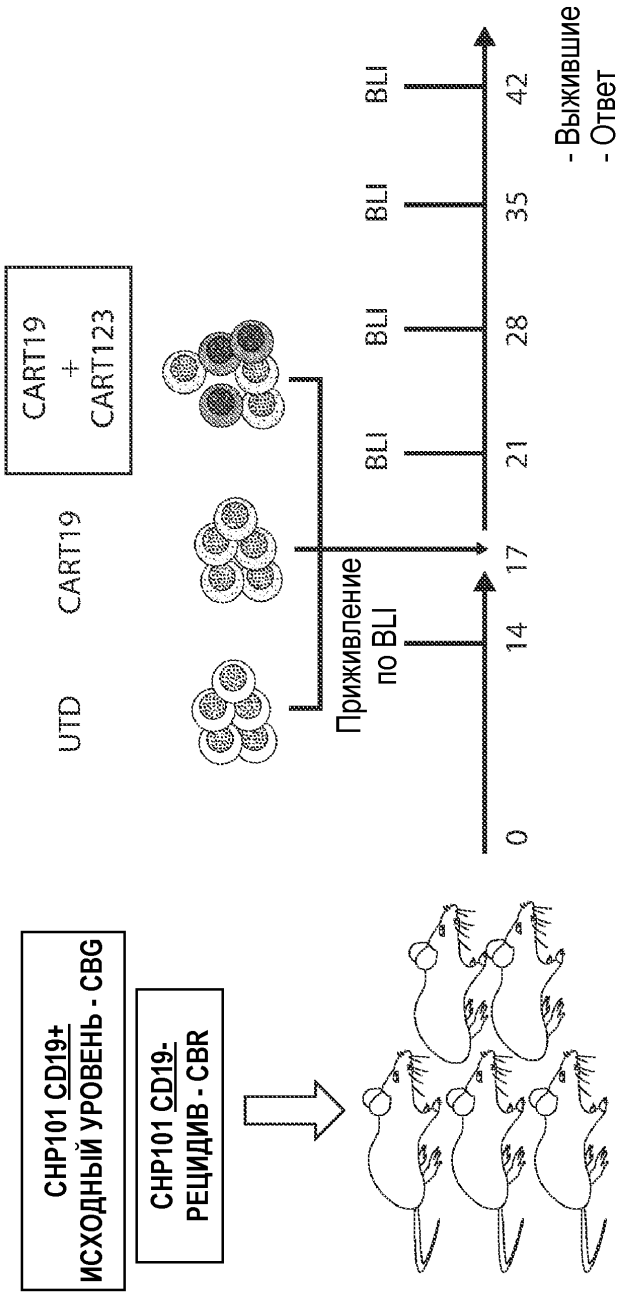
ФИГ.53В

92/119



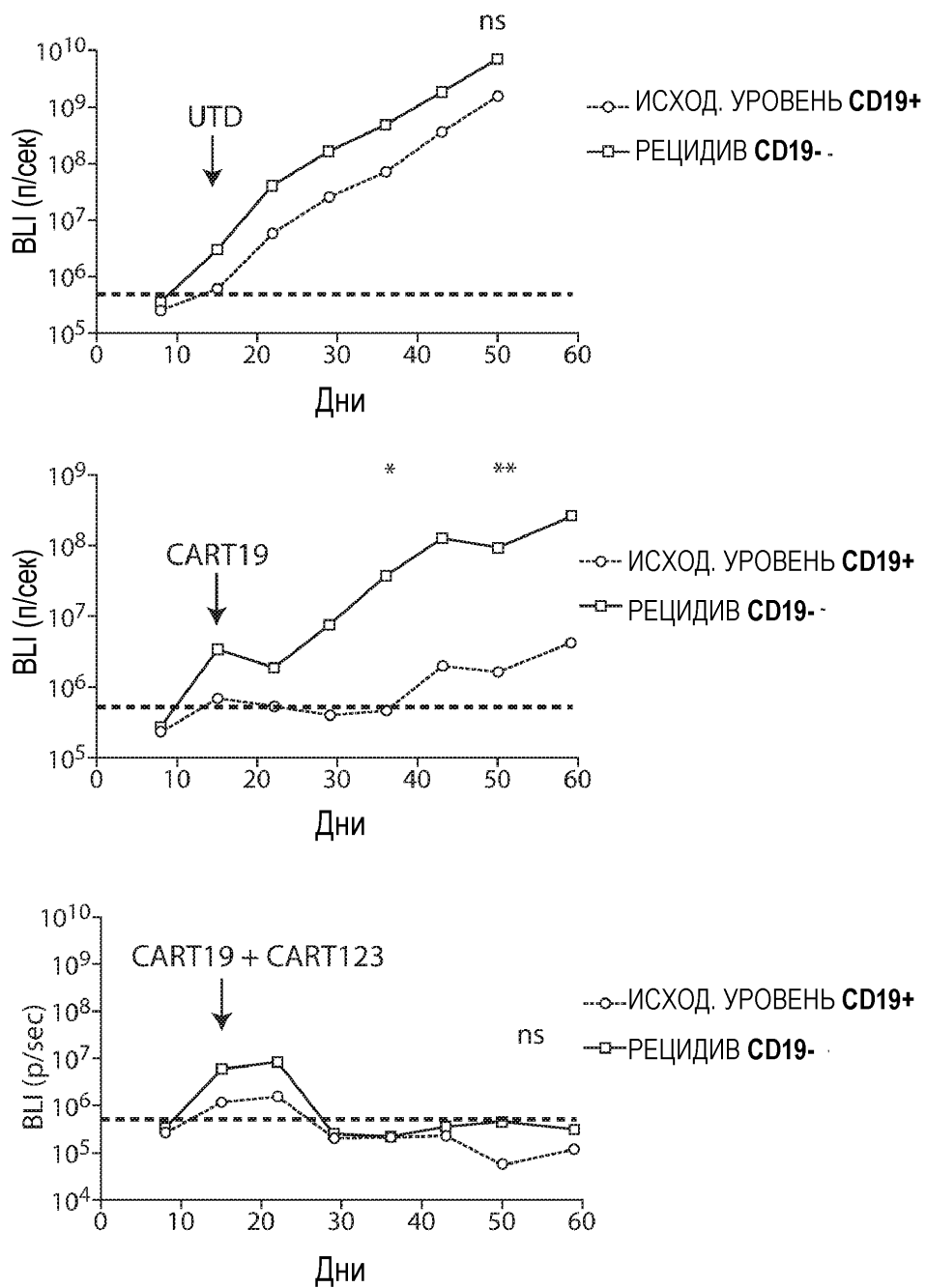
ФИГ.53С

93/119



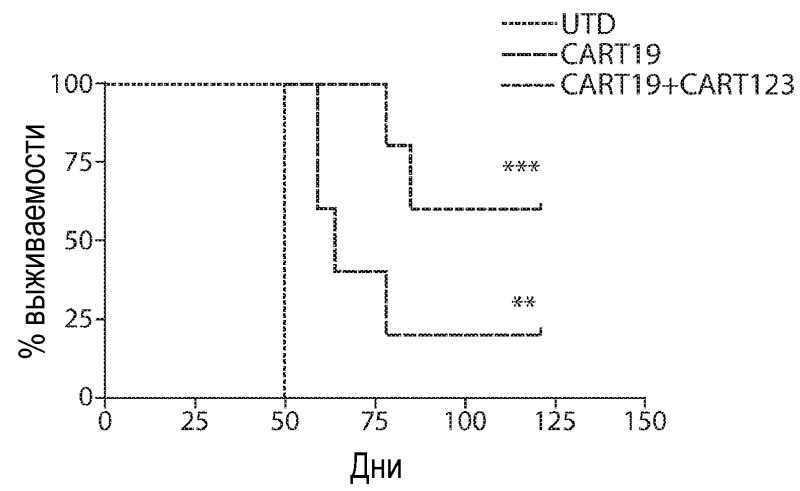
ФИГ.54А

94/119



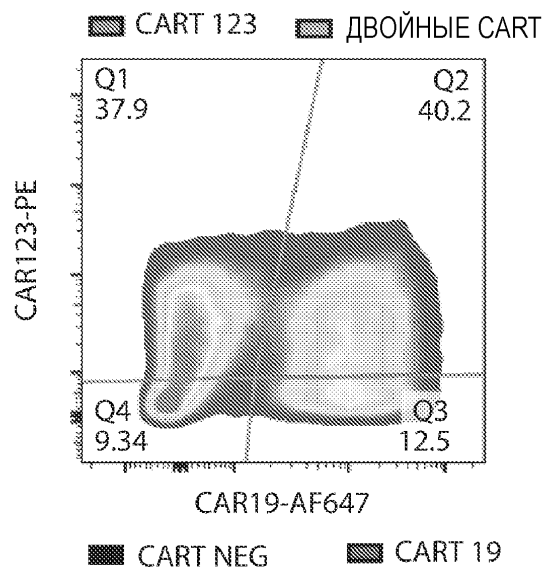
ФИГ.54В

95/119

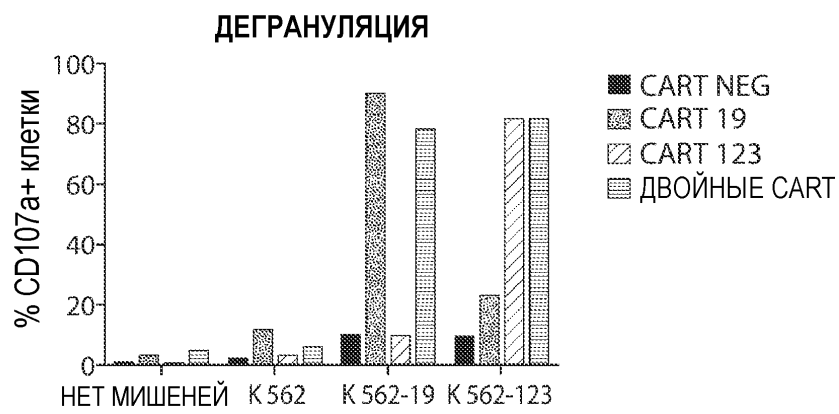


ФИГ.54С

96/119

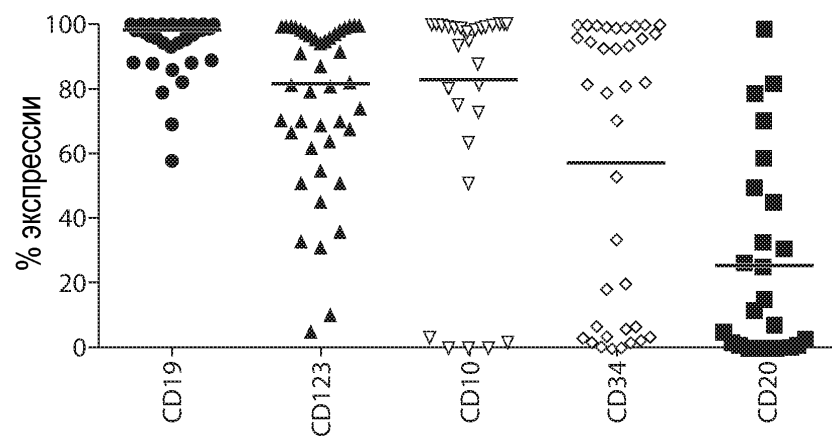


ФИГ.55А



ФИГ.55В

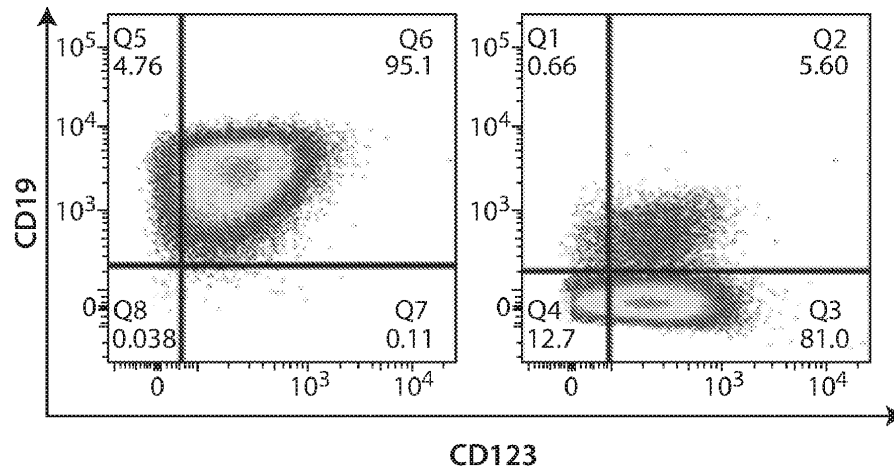
97/119



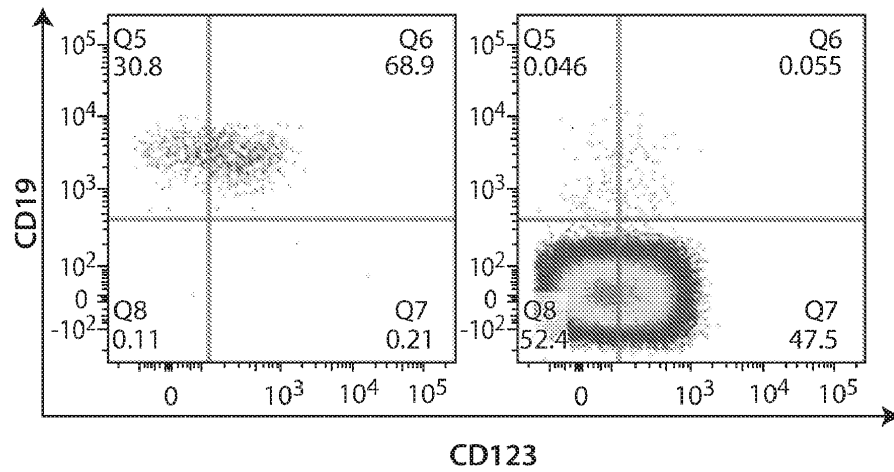
ФИГ.56А

98/119

UPCC-29 у взрослых

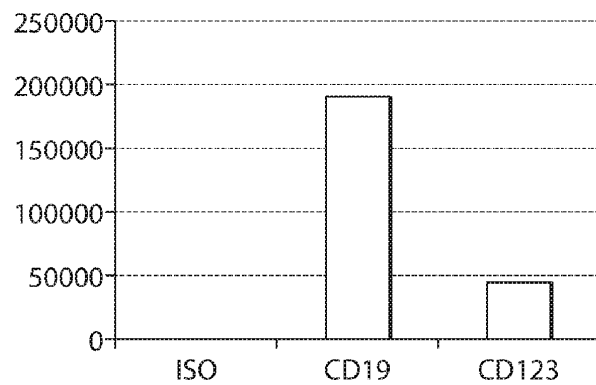


СНР-107 у детей

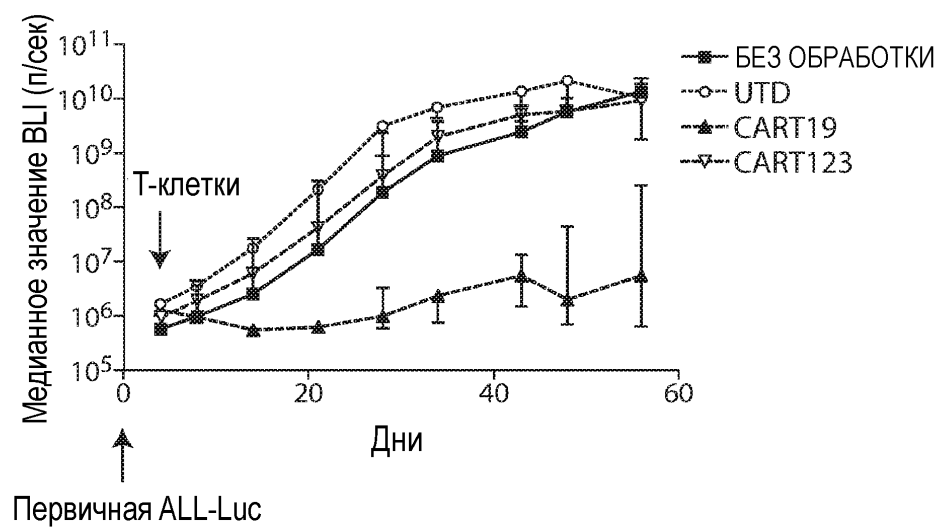


ФИГ.56В

99/119

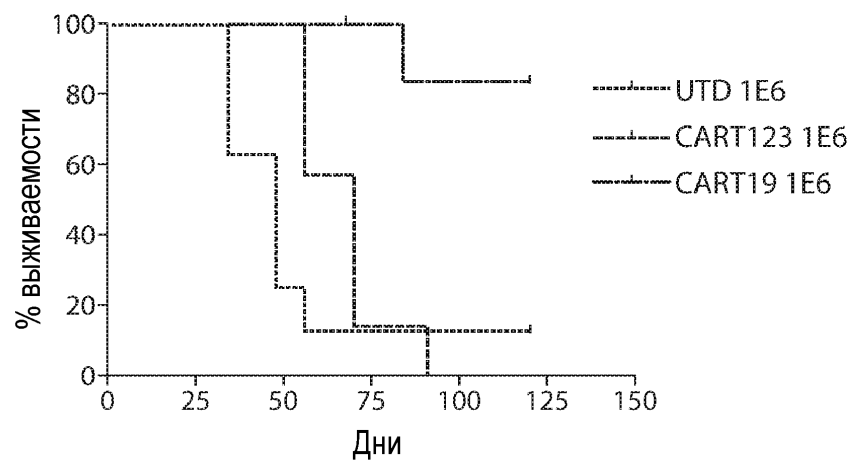


ФИГ.57А

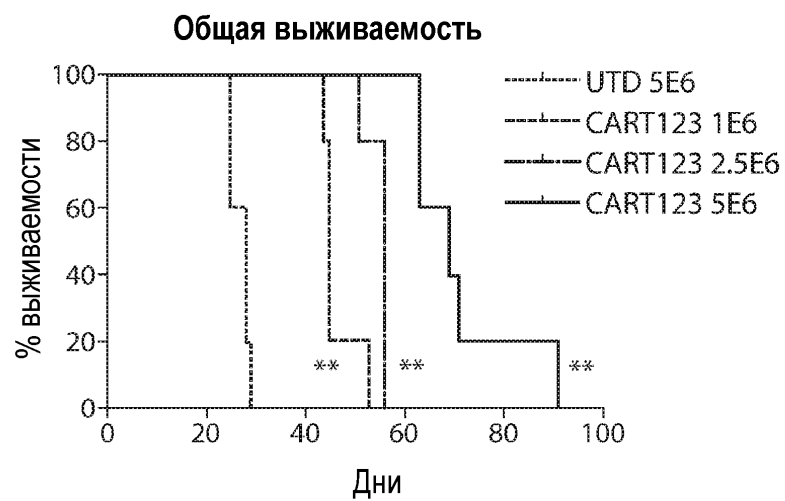


ФИГ.57В

100/119

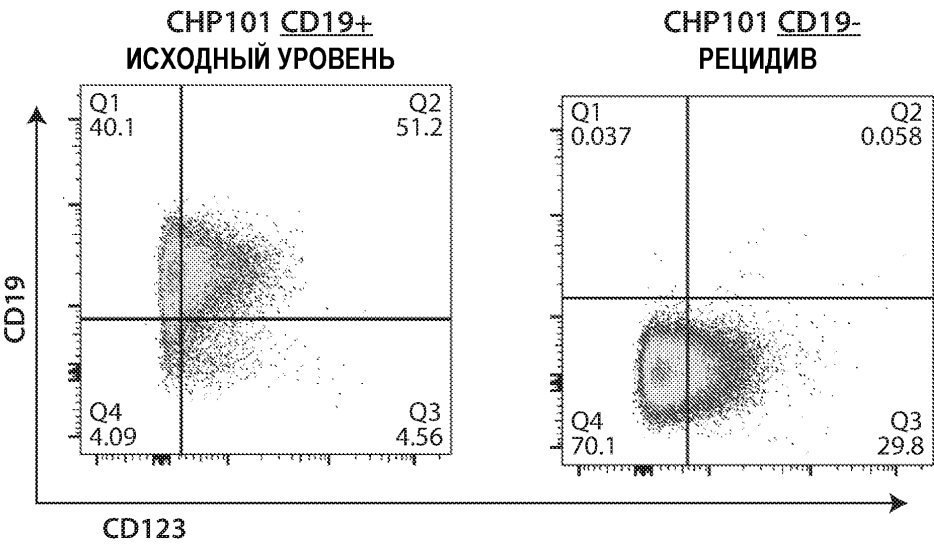


ФИГ.57С



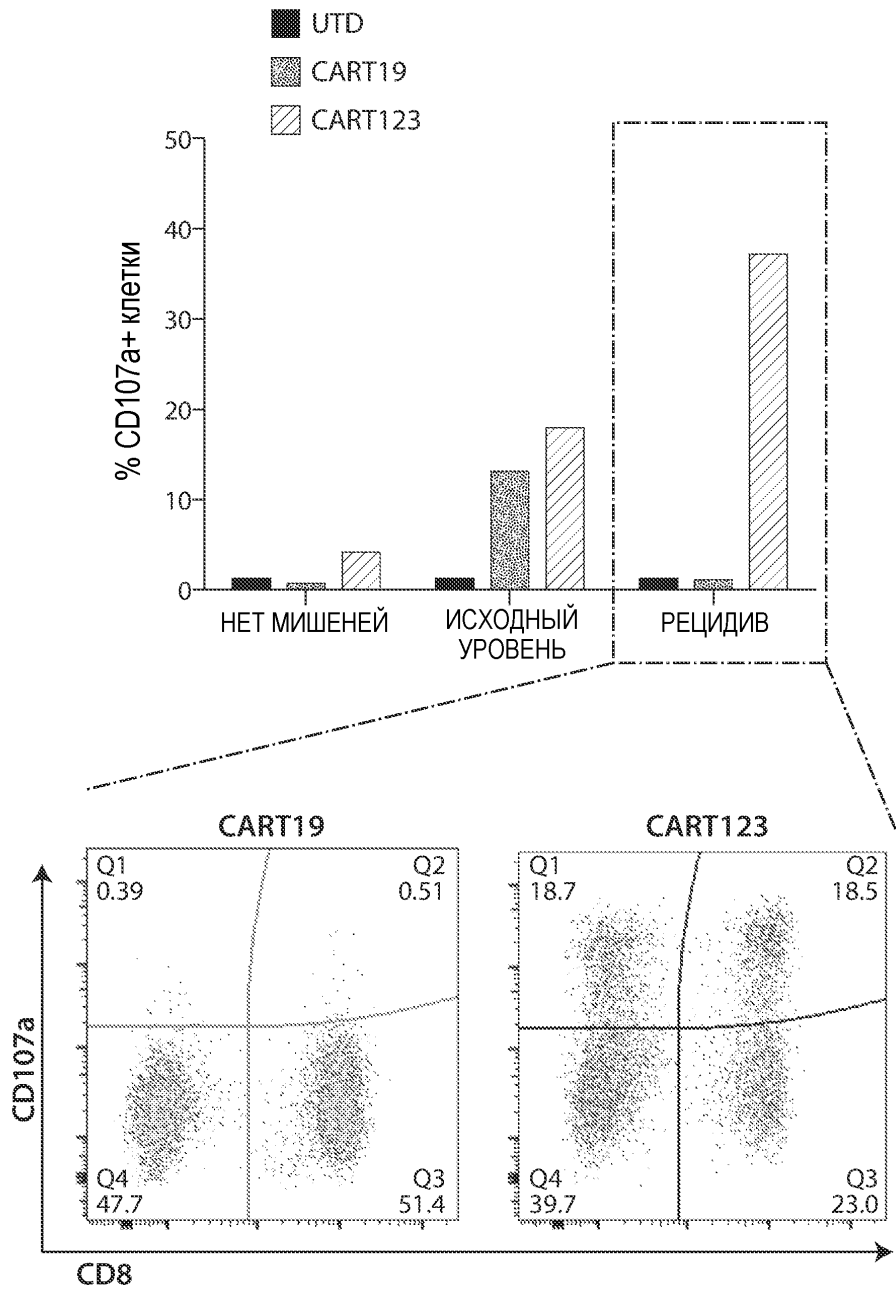
ФИГ.57D

101/119



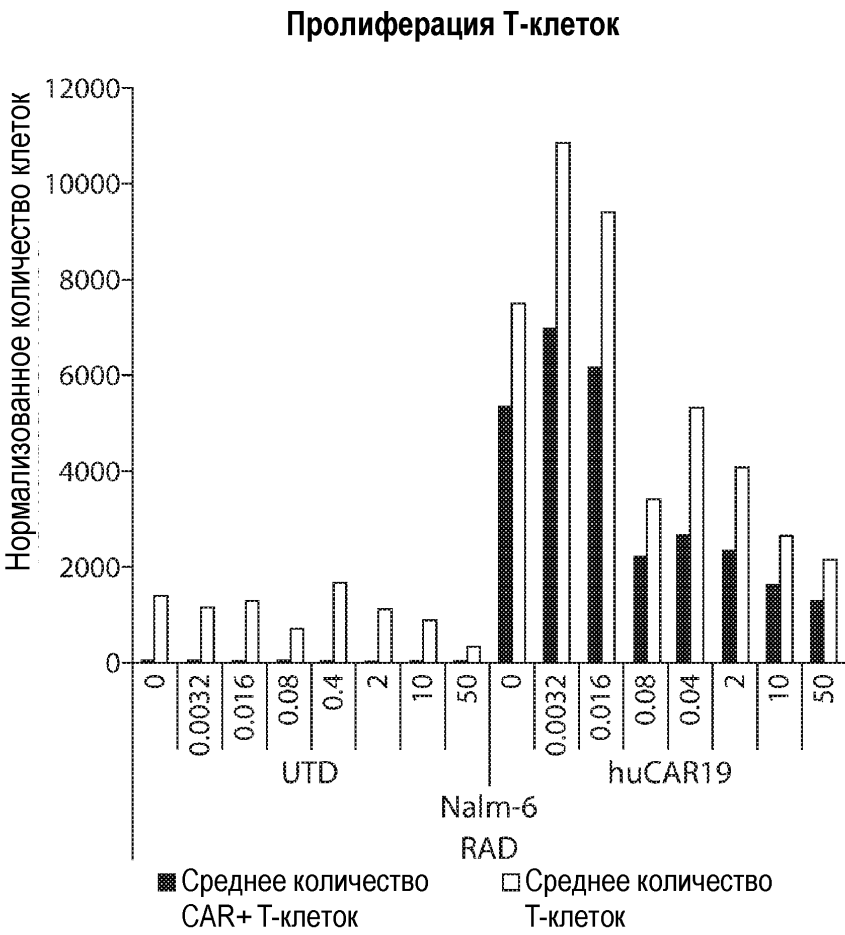
ФИГ.58А

102/119



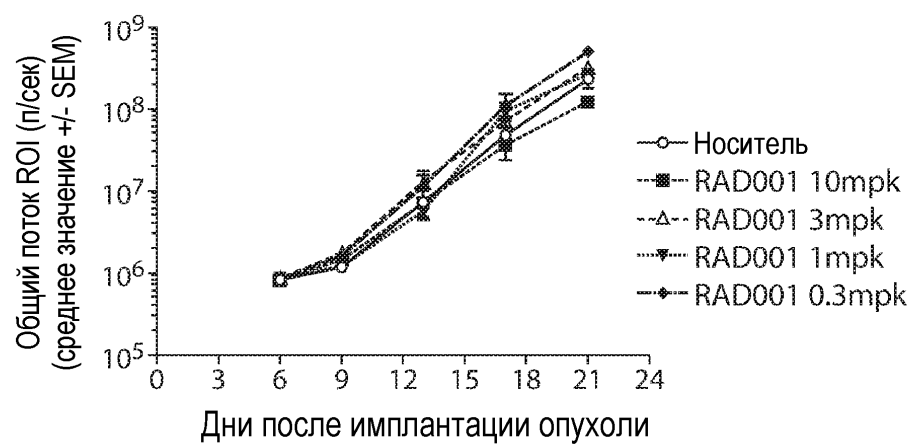
ФИГ.58В

103/119



ФИГ.59

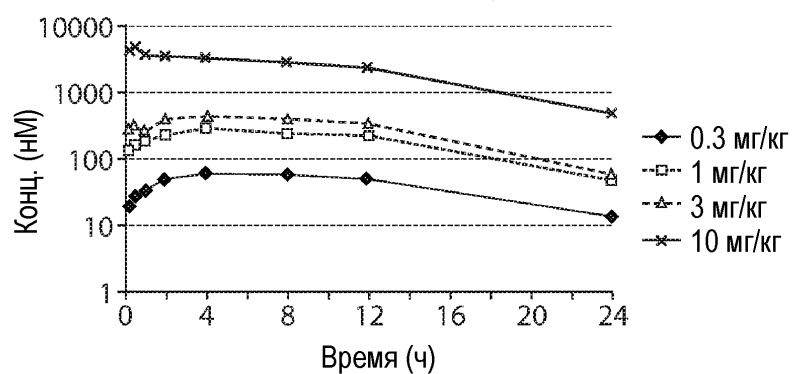
104/119



ФИГ.60

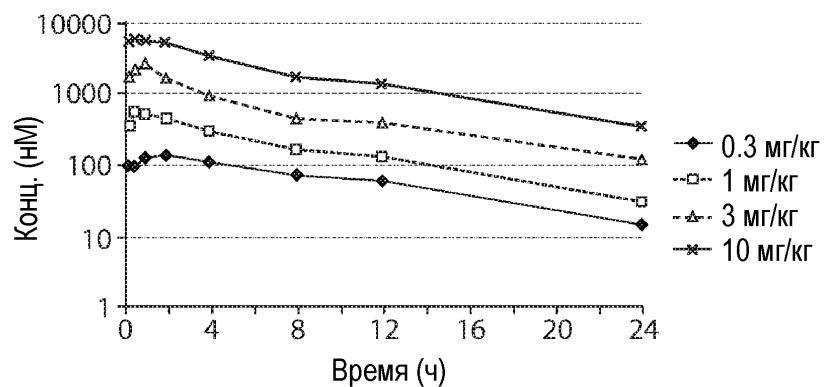
105/119

Пероральное введение RAD001: PK в день 0 у мышей NSG



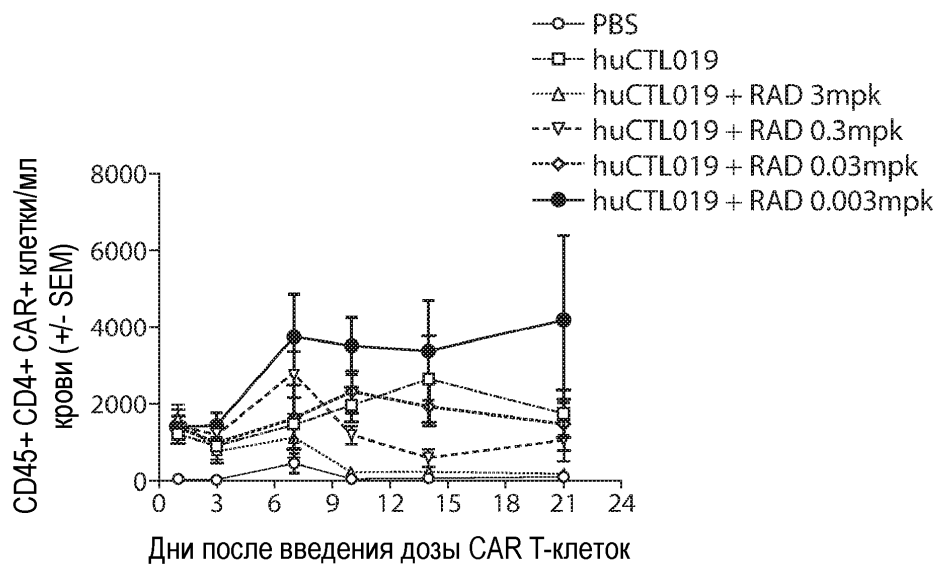
ФИГ.61А

Пероральное введение RAD001: PK в день 14 у мышей NSG

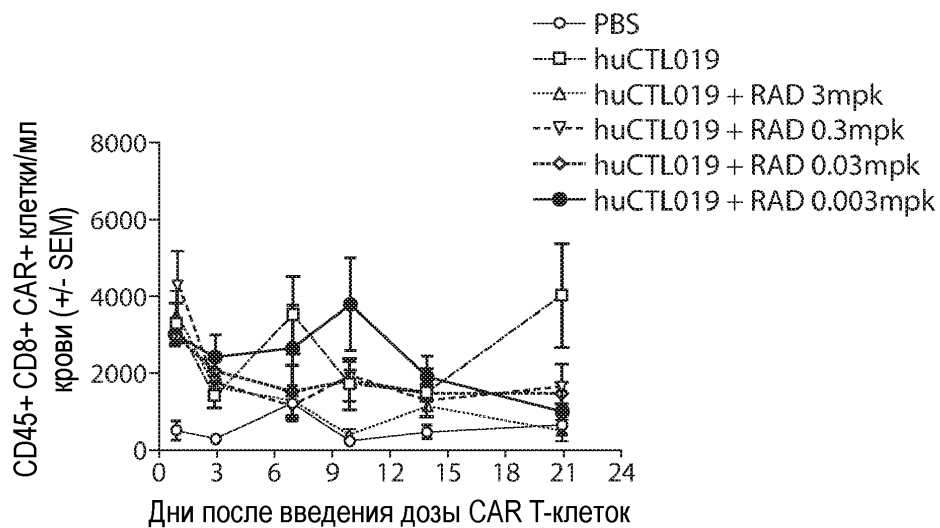


ФИГ.61В

106/119

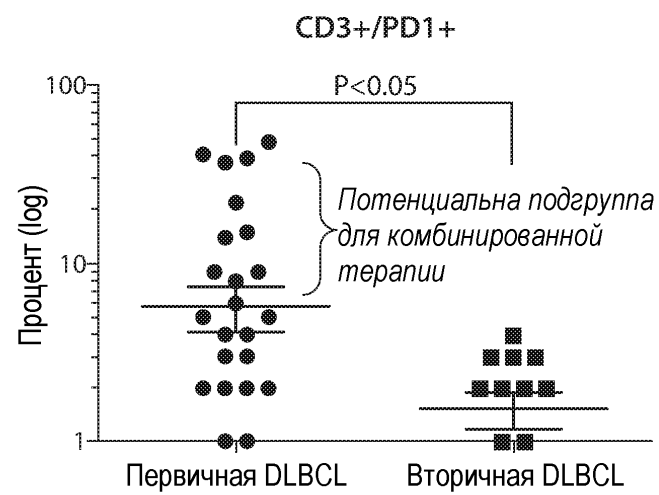


ФИГ.62А



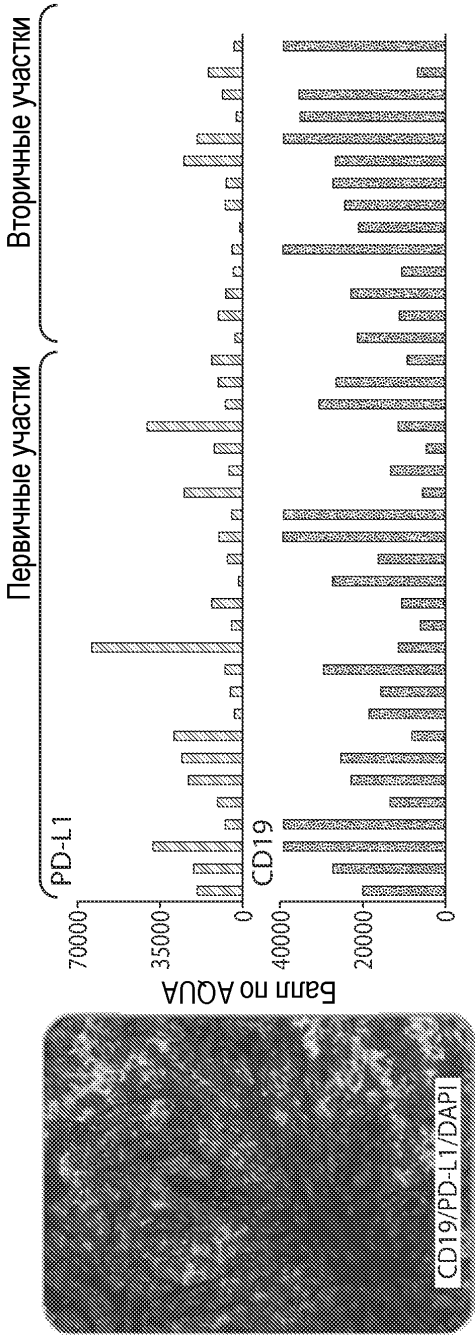
ФИГ.62В

107/119

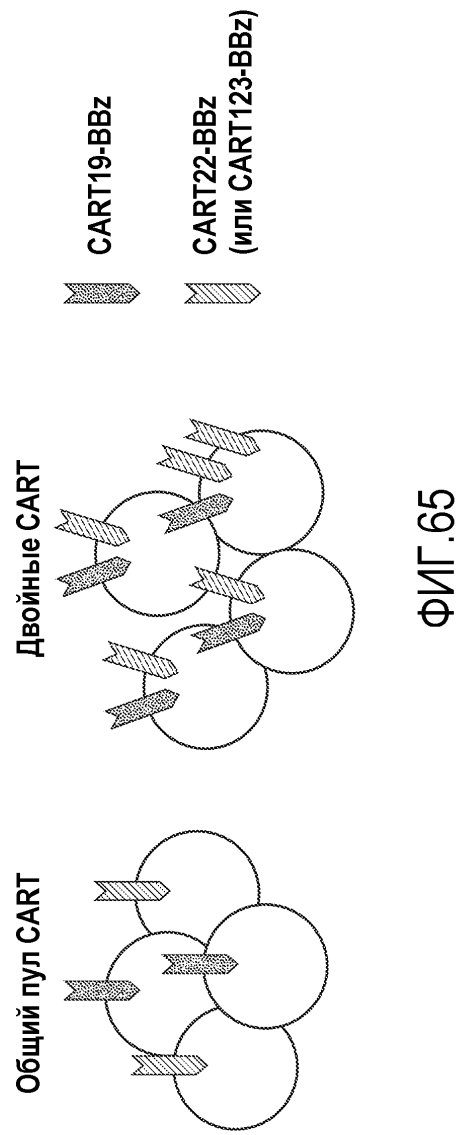


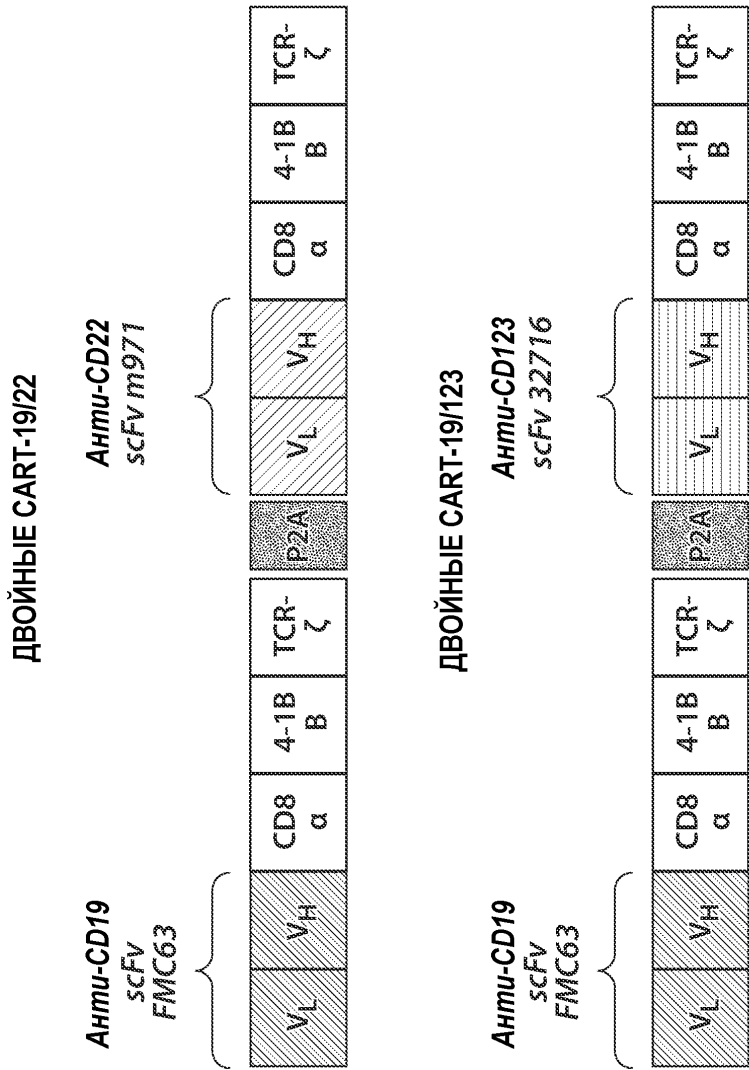
ФИГ.63

У DLBCL пациентов экспрессируются CD19 в широком диапазоне PD-L1 ассоциирован с нераковыми клетками у DLBCL пациентов



ФИГ.64

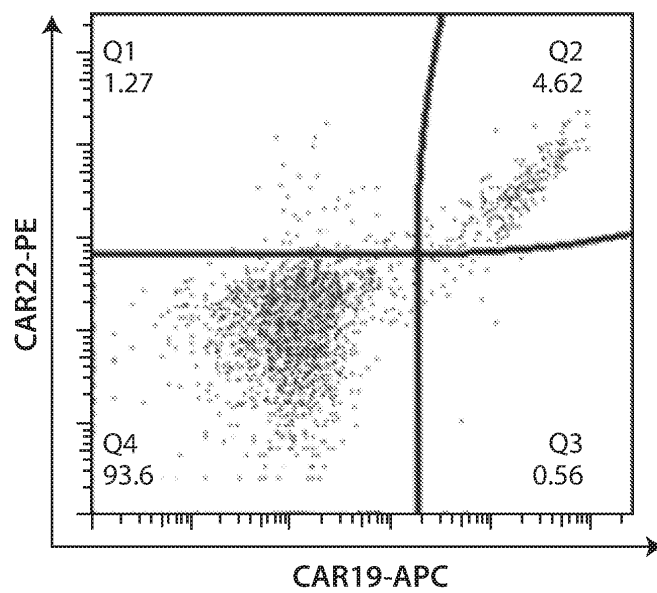




ФИГ.66

111/119

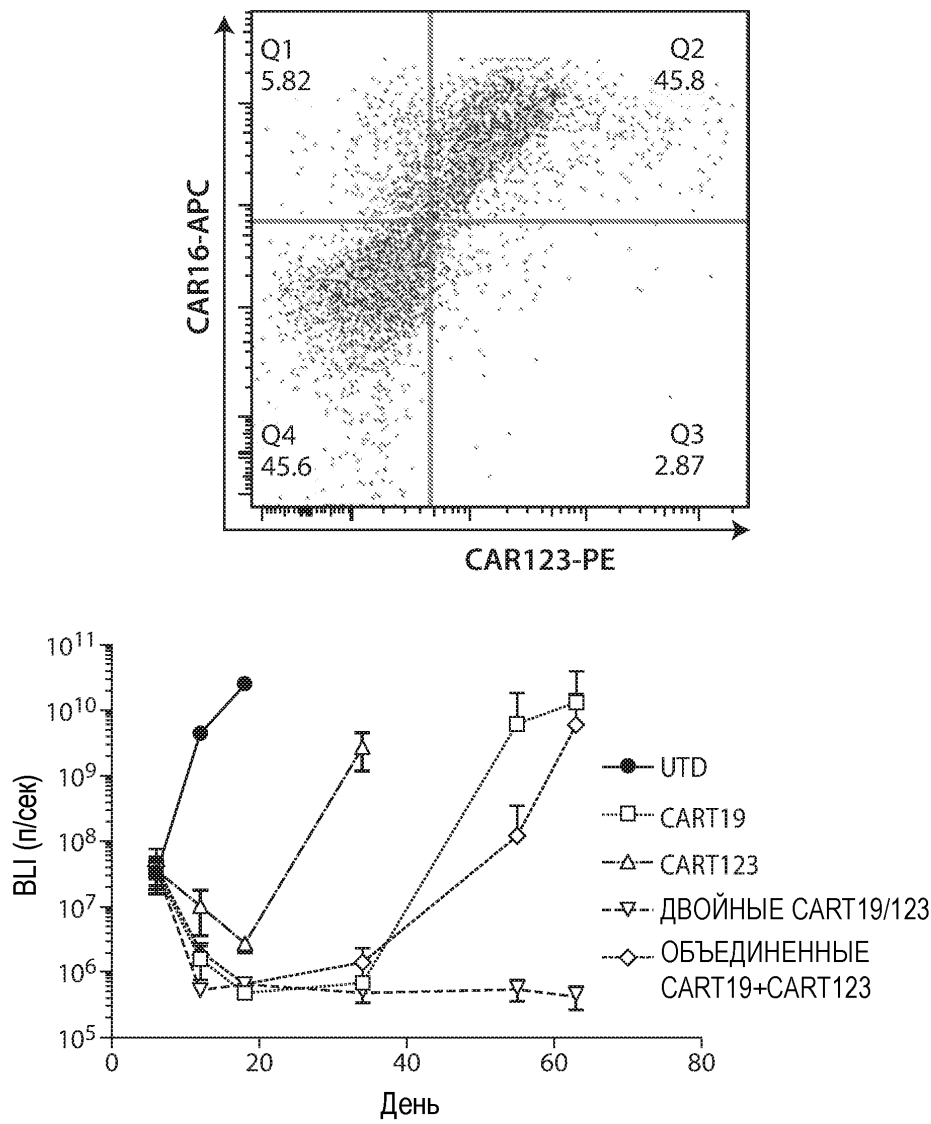
P2A плазмида с двойным CAR19-CAR22



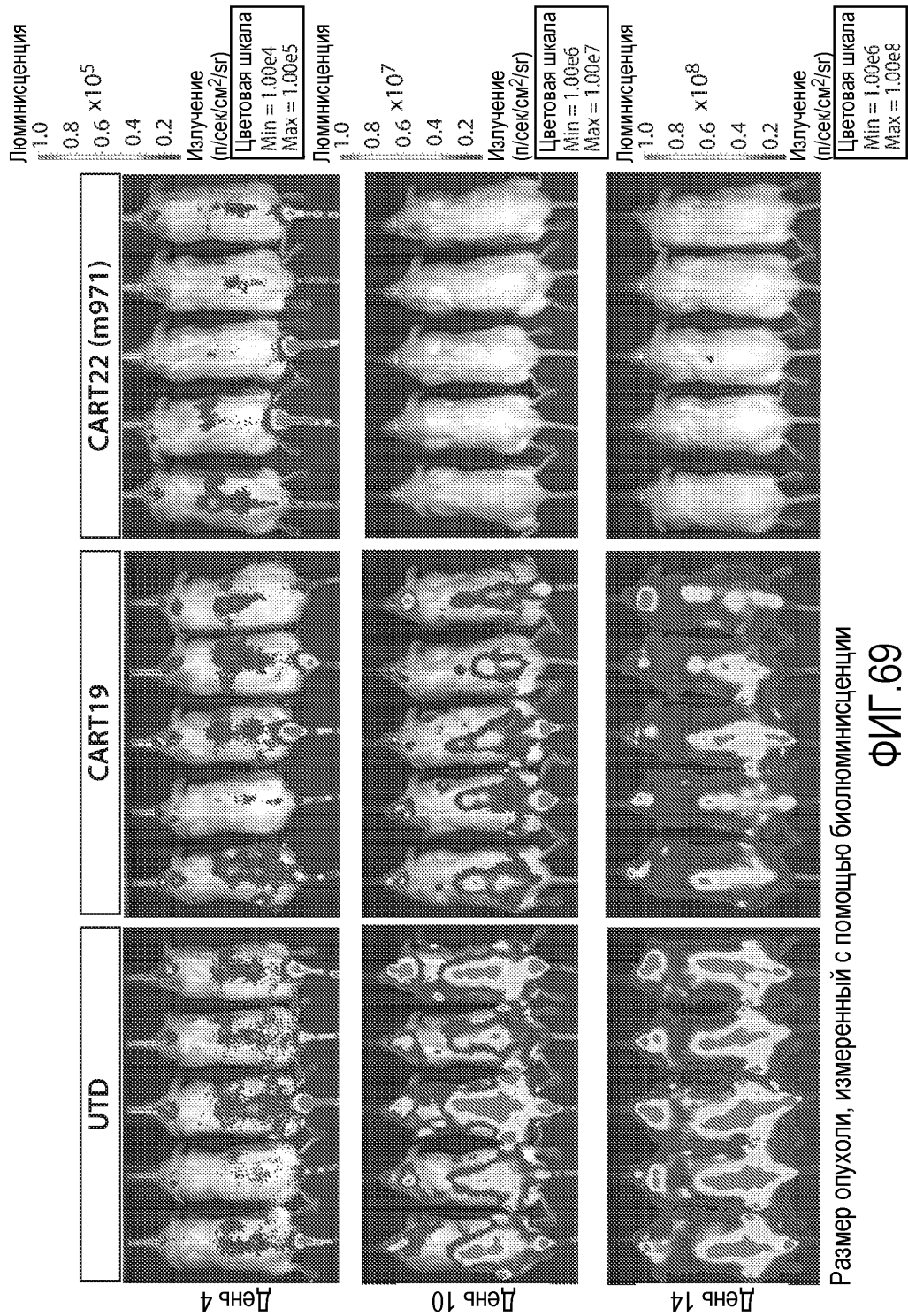
ФИГ.67

112/119

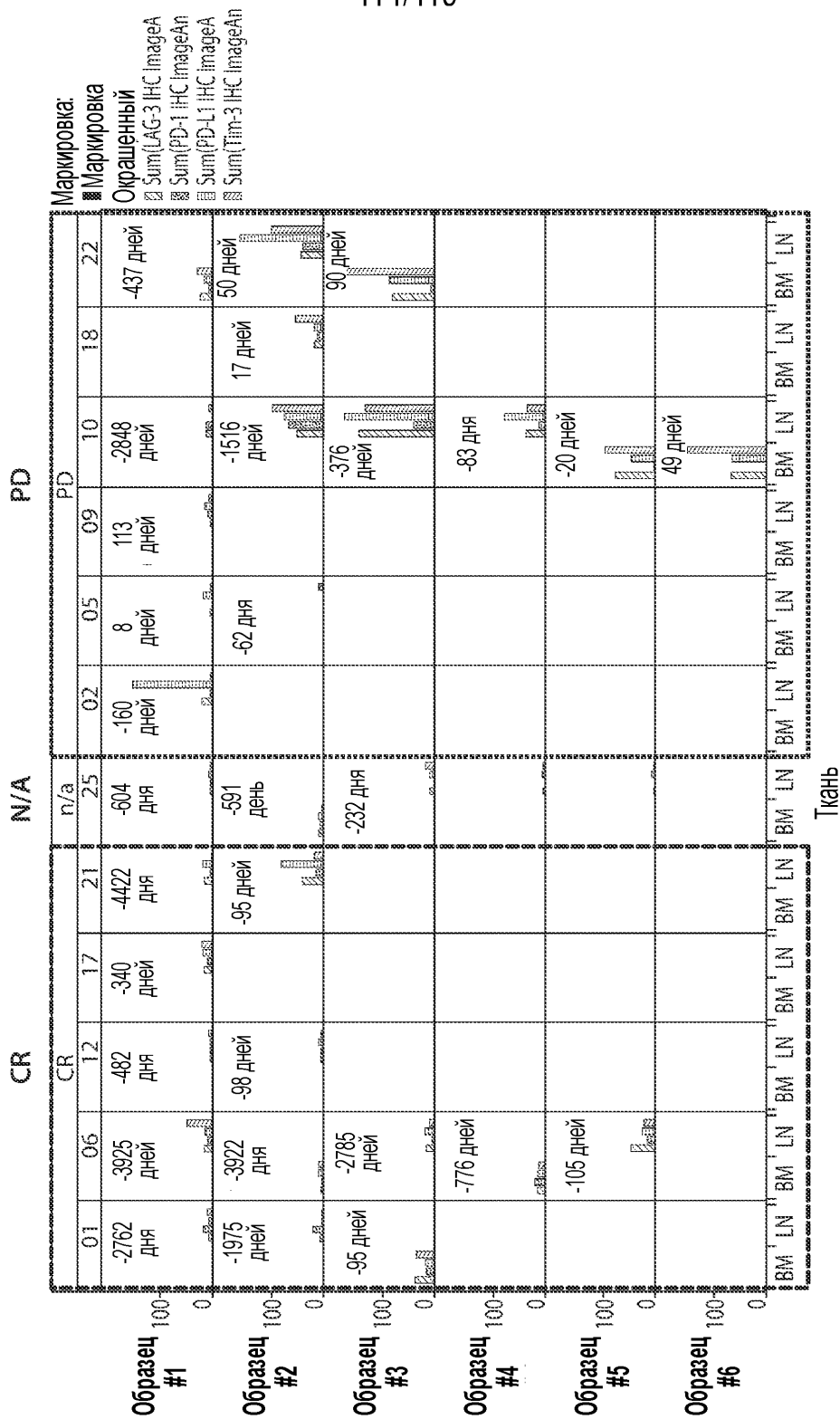
Р2А плазида с двойным CAR19-CAR123

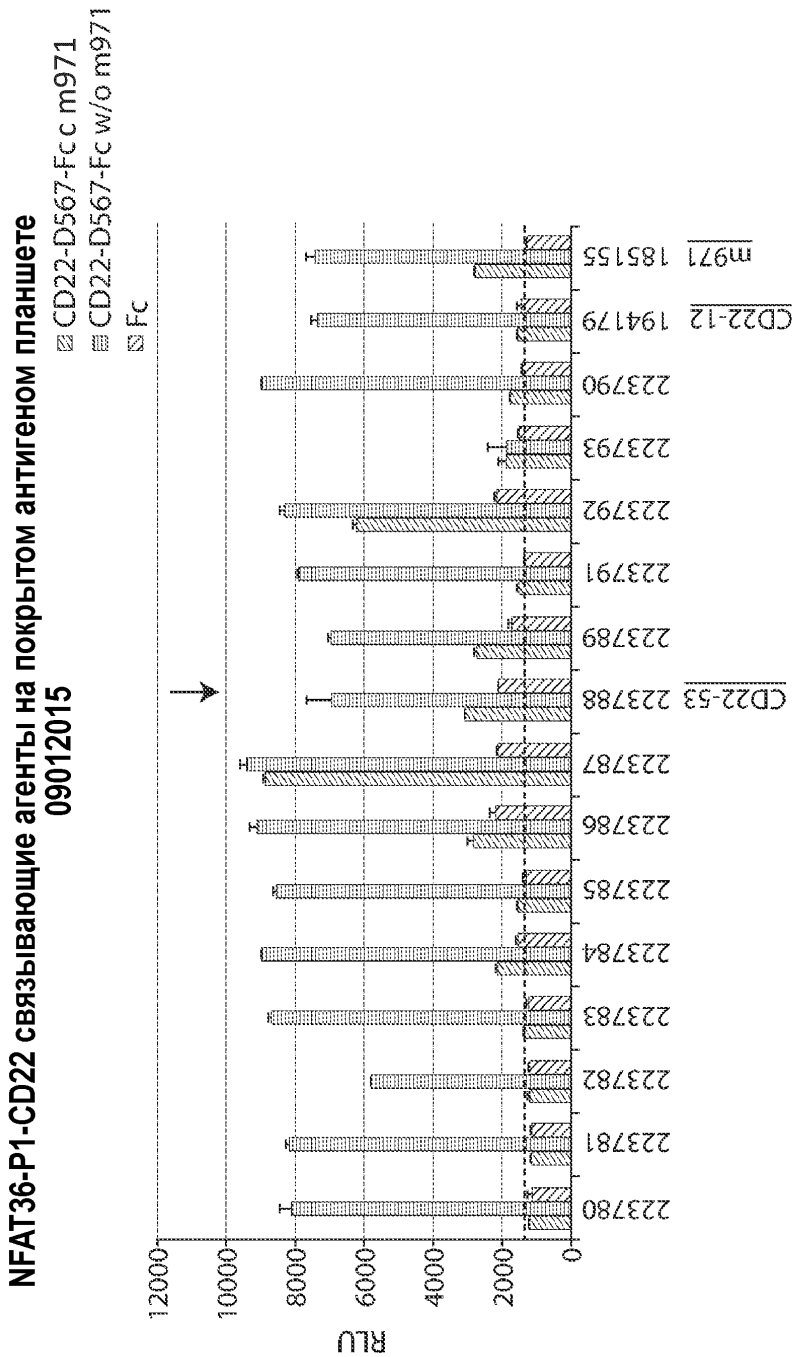


ФИГ.68



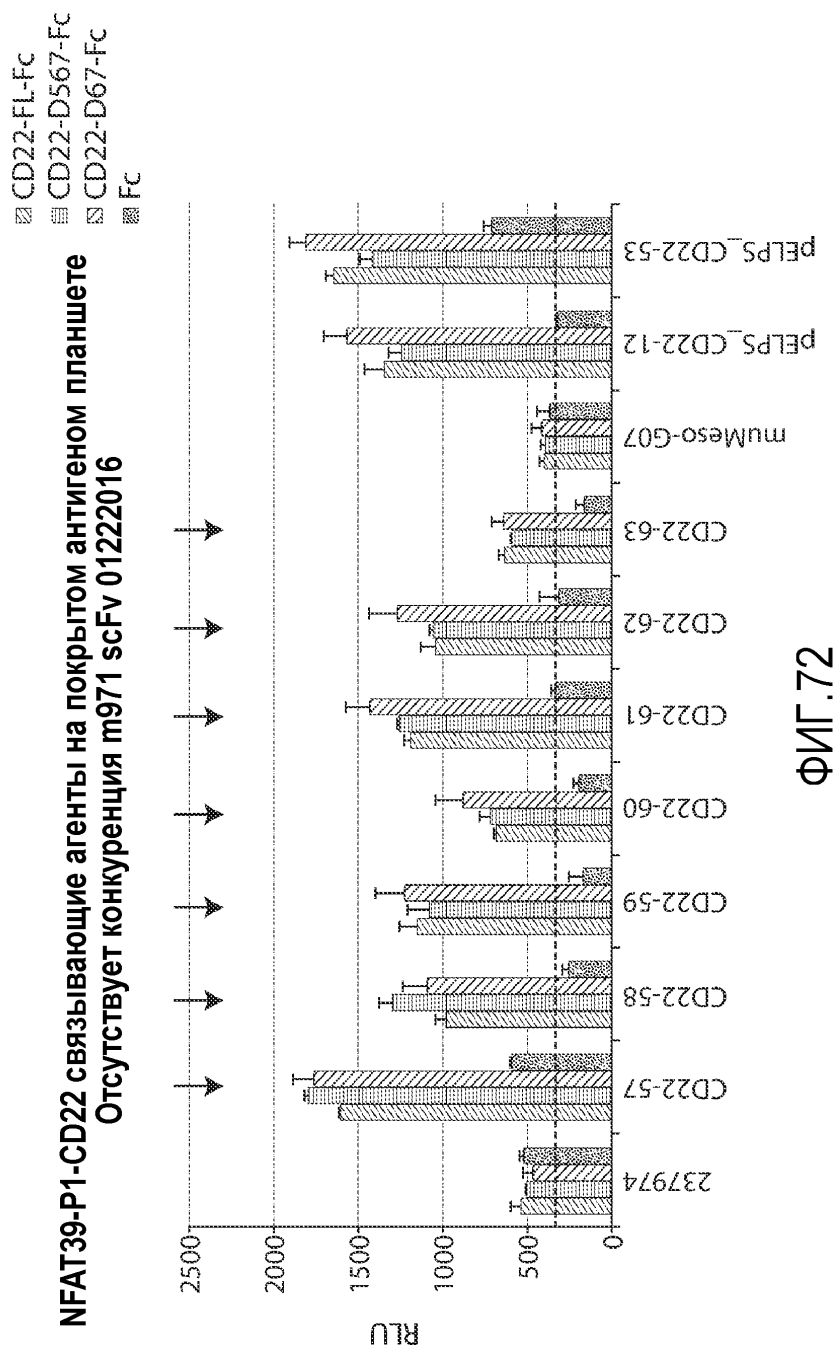
114/119





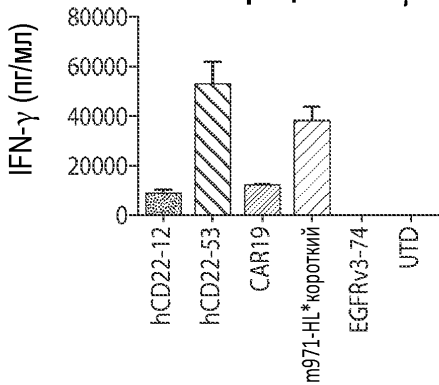
ФИГ.71

116/119



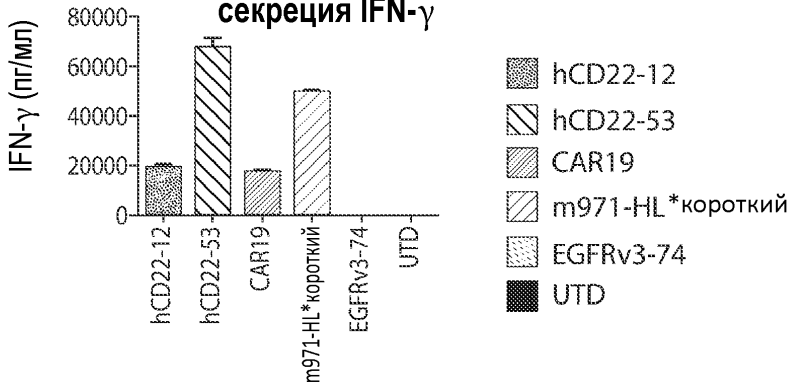
117/119

Raij-Luc с hCD22 CART:
секреция IFN-γ



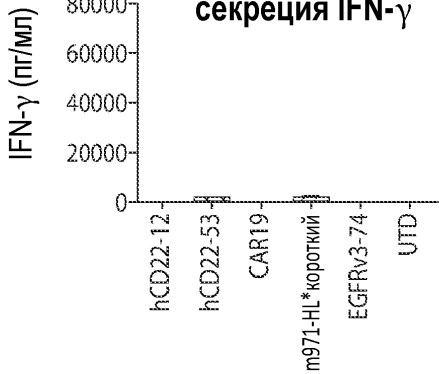
Отношение Е:Т = 10:1

Daudi-Luc с hCD22 CART:
секреция IFN-γ



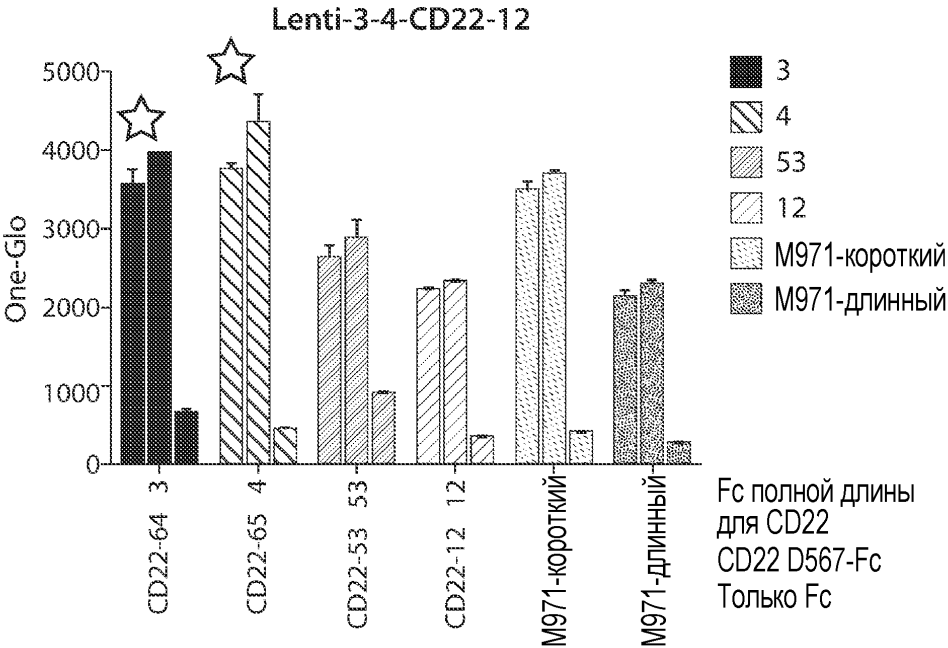
Отношение Е:Т = 10:1

K562-Luc с hCD22 CART:
секреция IFN-γ

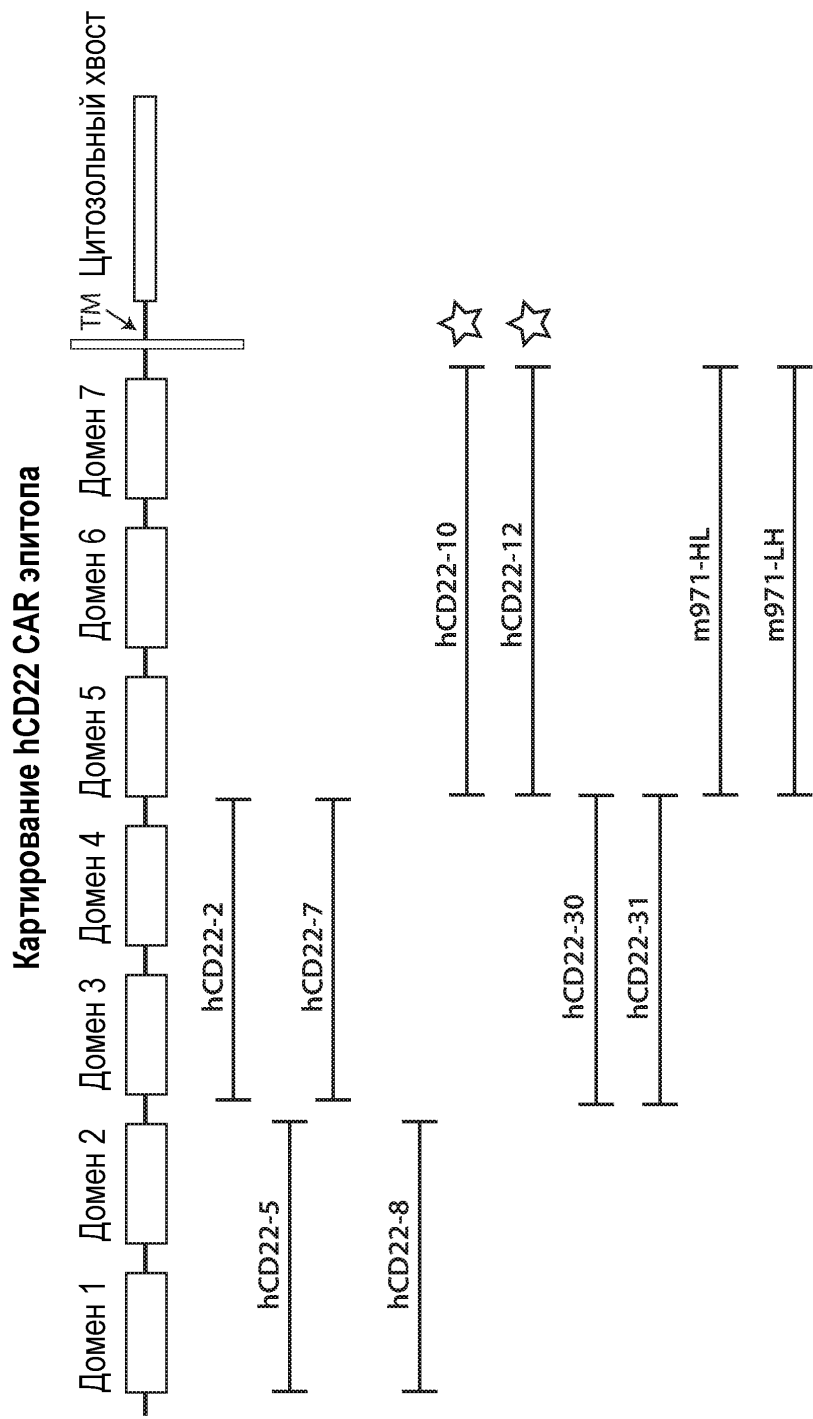


Отношение Е:Т = 10:1

ФИГ.73



ФИГ.74



ФИГ.75