

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 022201

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2015.11.30

(51) Int. Cl. C12P 21/04 (2006.01)

(21) Номер заявки
201001625

(22) Дата подачи заявки
2009.04.10

(54) АГЕНТ, СПОСОБНЫЙ СВЯЗЫВАТЬСЯ С ОПУХОЛЕВОЙ КЛЕТКОЙ, СОДЕРЖАЩИЙ
ЛИНКЕР НА ОСНОВЕ HSA, И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 61/123,942; 61/115,797

(56) US-A1-20080004206

(32) 2008.04.11; 2008.11.18

US-A1-20030119042

(33) US

US-A1-20040175824

(43) 2011.06.30

US-A1-20020107284

(86) PCT/US2009/040259

US-A1-20050186664

(87) WO 2009/126920 2009.10.15

US-B2-7332580

US-A-5977322

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МЕРРИМАК ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Макдонах Шарлотт, Фельдхаус
Майкл, Хухалов Александра (US)

(74) Представитель:
Дементьев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к агенту, способному связываться с опухолевой клеткой и убивать опухолевую клетку или ингибировать пролиферацию опухолевых клеток, содержащему линкер на основе человеческого сывороточного альбумина. Также раскрываются наборы для диагностического и терапевтического применения агента, способы его получения и фармацевтические композиции и применение для лечения пролиферативных заболеваний.

022201

B1

022201

B1

Область, к которой относится изобретение

Изобретение включает агент, способный связываться с опухолевой клеткой и убивать опухолевую клетку или ингибировать пролиферацию опухолевых клеток, содержащий линкер на основе человеческого сывороточного альбумина (HSA). В одном варианте изобретения HSA линкер включает две аминокислотные замены. Помимо этого, изобретение включает способы получения и применения конъюгатов HSA линкеров.

Предпосылки создания изобретения

Сывороточные альбумины принадлежат к семейству белков, которое включает альфа-фетопротеин и специфический компонент к человеческой группе, также известный как витамин-D-связывающий белок. Сывороточные альбумины представляют собой основные растворимые белки системы кровообращения (сердечно-сосудистой системы) и участвуют во многих жизненно важных физиологических процессах. Сывороточный альбумин обычно составляет около 50% массы сухого вещества всех компонентов крови. Альбумины и родственные им белки крови также играют важную роль в транспорте, распределении и метаболизме многих эндогенных и экзогенных лигандов в человеческом организме, включая множество разнообразных химических молекул, таких как жирные кислоты, аминокислоты, стероиды, кальций, металлы, такие как медь и цинк, и различные фармацевтические агенты. Полагают, что молекулы семейства альбуминов содействуют переносу многих из этих лигандов через поверхности раздела между органом, таким как печень, кишечник, почки и мозг, и сердечно-сосудистой системой. Таким образом, альбумины задействованы в широком диапазоне функций сердечно-сосудистой системы и метаболических функций.

Человеческий сывороточный альбумин (HSA) представляет собой белок массой около 66500 кДа и содержит 585 аминокислот, включающих по меньшей мере 17 дисульфидных мостиков. Так же как многие члены семейства альбуминов, человеческий сывороточный альбумин играет важную роль в физиологии человека и локализуется практически во всех человеческих тканях и выделениях организма. Как указано выше, HSA способен связывать и переносить широкий спектр лигандов по всей сердечно-сосудистой системе, включая длинноцепочечные жирные кислоты, которые в противном случае были бы нерастворимы в циркулирующей плазме.

Сущность изобретения

Изобретение относится к агенту, способному связываться с опухолевой клеткой и убивать опухолевую клетку или ингибировать пролиферацию опухолевых клеток, содержащему линкер на основе человеческого сывороточного альбумина (HSA), включающий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности SEQ ID NO: 1 и содержащую первый связывающий элемент, связанный с аминоконцом HSA линкера, и второй связывающий элемент, связанный с карбоксиконцом HAS линкера, причем каждый из первого и второго связывающих элементов специфически связывает ErbB2 или ErbB3 и когда i) первый связывающий элемент специфически связывает ErbB3, второй связывающий элемент специфически связывает ErbB2; и ii) первый связывающий элемент специфически связывает ErbB2, второй связывающий элемент специфически связывает ErbB3.

В другом варианте осуществления линкер содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1.

В другом варианте осуществления агент дополнительно содержит полипептидные коннекторы на amino- и/или карбоксиконце HAS линкера, которые ковалентно связывают первый и/или второй элемент с HSA линкером, причем каждый из полипептидных коннекторов содержит от 2 до 20 аминокислотных остатков.

В другом варианте осуществления в агенте первый связывающий элемент специфически связывает ErbB2 и второй связывающий элемент специфически связывает ErbB3.

В другом варианте осуществления в агенте первый связывающий элемент специфически связывает ErbB3 и второй связывающий элемент специфически связывает ErbB2.

В другом варианте осуществления первый или второй связывающий элемент представляет собой молекулу одноцепочечного антитела Fv.

В другом варианте осуществления молекула одноцепочечного антитела Fv является молекулой человеческого или гуманизированного антитела.

В другом варианте осуществления в агенте первый связывающий элемент связывает ErbB3 с K_D от 1 до 50 нм.

В другом варианте осуществления в агенте второй связывающий элемент связывает ErbB2 с K_D от 0,01 до 10 нм.

В другом варианте осуществления K_D составляет около 16 нм.

В другом варианте осуществления K_D составляет около 0,3 нм.

В другом варианте осуществления первый связывающий элемент специфически связывает ErbB2 и представляет собой scFv, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, 29 или 32, и второй связывающий элемент специфически связывает ErbB3 и представляет собой scFv, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26, 28, 30 или 31.

В другом варианте осуществления первый связывающий элемент специфически связывает ErbB3 и представляет собой scFv, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26, 28, 30 или 31, и второй связывающий элемент специфически связывает ErbB2 и представляет собой scFv, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, 29 или 32.

В другом варианте осуществления первый связывающий элемент имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 и второй связывающий элемент имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27.

В другом варианте осуществления период полужизни *in vivo* составляет от 6 ч до 7 дней.

В другом варианте осуществления период полужизни *in vivo* составляет более 8 ч.

В другом варианте осуществления HSA линкер содержит аминокислотные остатки 25-44 и аминокислотные остатки 494-513 аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1.

В другом варианте осуществления HSA линкер содержит аминокислотные остатки 25-70 и аминокислотные остатки 450-513 аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1.

В другом варианте осуществления HSA линкер содержит аминокислотные остатки 15-100 и аминокислотные остатки 400-520 аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1.

В другом варианте осуществления HSA линкер содержит аминокислотные остатки 10-200 и аминокислотные остатки 300-575 аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1.

В другом варианте осуществления HSA линкер содержит аминокислотные остатки 5-250 и аминокислотные остатки 275-580 аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1.

В другом варианте осуществления HSA линкер содержит сериновый остаток в положении 34 последовательности SEQ ID NO: 1 и глутаминовый остаток в положении 503 последовательности SEQ ID NO: 1.

В другом варианте осуществления первый связывающий элемент связывает ErbB3 с K_D от около 1 до около 50 нМ и второй связывающий элемент связывает ErbB2 с K_D от около 0,01 до около 10 нМ.

В другом варианте осуществления первый связывающий элемент связывает ErbB3 с K_D равной около 16 нМ и второй связывающий элемент связывает ErbB2 с K_D равной около 0,3 нМ.

В другом варианте осуществления агент является стабильным, сохраняя сравнимую способность связывать как ErbB2, так и ErbB3 до и после инкубации в сыворотке человека при 37°C в течение 120 ч.

Изобретение также относится к набору, включающему агент в упаковке с инструкцией по приему агента пациентом.

Изобретение также относится к применению агента для лечения млекопитающего, имеющего пролиферативное заболевание.

В другом варианте осуществления пролиферативное заболевание ассоциируется с передачей сигнала в клетках с помощью рецептора на поверхности клетки, выбранного из ErbB2 и ErbB3.

В другом варианте осуществления пролиферативное заболевание представляет собой меланому, светлоклеточную саркому, рак головы и шеи, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак яичника, рак эндометрия, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак почки, рак предстательной железы, рак слюнной железы, рак легкого, рак печени, рак кожи или рак головного мозга.

В другом варианте осуществления млекопитающее представляет собой человека.

Изобретение также относится к способу получения агента, включающему стадии:

(i) обеспечение экспрессии молекулы полинуклеотида, кодирующей агент, в бактериальной, дрожжевой или клетке млекопитающего, или в ткани, органе или организме млекопитающего, не являющегося человеком; и

(ii) выделение агента.

В другом варианте осуществления агент, кодируемый молекулой полинуклеотида, содержит последовательность SEQ ID NO: 1.

В другом варианте осуществления агент, кодируемый молекулой полинуклеотида, содержит первый связывающий элемент, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26, 28, 30 или 31, и второй связывающий элемент, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, 29 или 32.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции для лечения пролиферативного заболевания, содержащей агент, смешанный с фармацевтически приемлемым носителем, наполнителем или растворителем.

В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции в растворе, содержащем 25 мг/мл агента.

Изобретение также относится к применению фармацевтической композиции для лечения человека, имеющего пролиферативное заболевание.

В другом варианте осуществления пролиферативное заболевание ассоциируется с передачей сигнала в клетках с помощью рецептора на поверхности клетки, выбранного из ErbB2 и ErbB3.

В другом варианте осуществления пролиферативное заболевание представляет собой солидную опухоль.

В другом варианте осуществления пролиферативное заболевание представляет собой меланому, светлоклеточную саркому, рак головы и шеи, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак яичника, рак эндометрия, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак почки, рак предстательной железы, рак слюнной железы, рак легкого, рак печени, рак кожи или рак головного мозга.

Определения

Термин "антитело", употребляемый в данном описании взаимозаменяемо, включает полные антитела или иммуноглобулины и любой их антигенсвязывающий фрагмент или их одиночные цепи. Антитела по данному описанию могут представлять собой выделенные антитела млекопитающего (например, человека или мыши), гуманизированные, химерные, рекомбинантные, синтетические или природные антитела. У большинства млекопитающих, включая человека, антитела имеют по меньшей мере две тяжелые (H) и две легкие (L) цепи, связанные дисульфидными связями. Каждая тяжелая цепь состоит из вариабельной области тяжелой цепи (сокращенно обозначаемой в данном описании V_H) и константной области тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи состоит из трех доменов, C_{H1} , C_{H2} и C_{H3} , и шарнирной области между C_{H1} и C_{H2} . Каждая легкая цепь состоит из вариабельной области легкой цепи (сокращенно обозначаемой в данном описании V_L) и константной области легкой цепи. Константная область легкой цепи состоит из одного домена, C_L . V_H и V_L области могут далее подразделяться на гипервариабельные области (участки), называемые областями определения комплементарности (CDR), расположенные вперемежку с более консервативными областями, называемыми каркасными областями (FR). Каждая V_H и V_L область состоит из трех CDR и четырех FR областей, расположенных от аминок- к карбоксиконцу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Вариабельные области тяжелой и легкой цепей содержат связывающий домен, который взаимодействует с антигеном. Константные области антител могут опосредовать связывание иммуноглобулинов с тканями или факторами хозяина, включая различные клетки иммунной системы (например, эффекторные клетки) и первый компонент (C1q) классического пути системы комплемента. Антитела по настоящему изобретению включают все формы антител и другие белки скаффолда со свойствами, подобными свойствам антител. Например, антитело может представлять собой человеческое антитело, гуманизированное антитело, биспецифическое антитело, химерное антитело или другой белок скаффолда со свойствами, подобными свойствам антител, например фибронектиновые или анкириновые повторы. Антитело может также представлять собой Fab, $F(ab')_2$, scFv, SMIP, диатело, наноантитело, аптамеры или доменное антитело. Антитело может иметь любой из нижеприведенных изотипов IgG (например, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4), IgM, IgA (например, IgA1, IgA2 и IgA sec), IgD или IgE. Антитела, которые можно использовать в качестве связывающих элементов по данному описанию, в комбинации с HSA линкером по данному изобретению, включают, но без ограничения, натализумаб, инфликсимаб, адалимумаб, ритуксимаб, алемтузумаб, бевацизумаб, дализумаб, эфализумаб, голимумаб, сертолизумаб, трастузумаб, абатацепт, этанерцепт, пертузумаб, цетуксимаб и панитумумаб.

Термин "фрагмент антител" по данному описанию относится к одному или более фрагментам антитела, которые сохраняют способность специфически связываться с антигеном (например, ErbB2). Антигенсвязывающую функцию антитела можно осуществлять, используя фрагменты полноразмерного антитела. Примеры связывающих фрагментов, охватываемых термином "антигенсвязывающий участок" антитела, включают, но без ограничения, (i) фрагмент Fab, одновалентный фрагмент, состоящий из V_L , V_H , C_L и C_{H1} доменов; (ii) фрагмент $F(ab')_2$, двухвалентный фрагмент, содержащий два фрагмента Fab, связанных дисульфидным мостиком в шарнирной области; (iii) фрагмент Fd, состоящий из V_H и C_{H1} доменов; (iv) фрагмент Fv, состоящий из V_L и V_H доменов одной "клевши" (arm, "плеча") антитела; (v) dAb, включающее V_H , V_L домены; (vi) фрагмент dAb (Ward et al., Nature, 341: 544-546 (1989)), который состоит из V_H домена; (vii) dAb, которое состоит из V_H или V_L домена; (viii) выделенную гипервариабельную область (CDR); и (ix) комбинацию двух или более выделенных CDR, которые, необязательно, могут быть связаны синтетическим линкером. Кроме того, хотя два домена Fv фрагмента, V_L и V_H , кодируются отдельными генами, их можно связывать, с помощью методов рекомбинантной ДНК, синтетическим линкером, который позволяет получать их в виде единой белковой цепи, в которой пары V_L и V_H областей объединяются с образованием одновалентных молекул (известных как одноцепочечные Fv (scFv); см., например, Bird et al., Science, 242: 423-426 (1988) и Huston et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85: 5879-5883 (1988)). Эти фрагменты антител получают обычными методами, известными специалистам в данной области техники, и эти фрагменты подвергают скринингу на полезность таким же образом, что и интактные антитела. Фрагменты антител можно получать методами рекомбинантной ДНК или ферментативным или химическим расщеплением интактных иммуноглобулинов.

Под "аутоиммунным заболеванием" понимают заболевание, при котором вырабатывается ответ иммунной системы на собственные эпитопы или антигены. Примеры аутоиммунных заболеваний включают, но без ограничения, гнездную алопецию, анкилозирующий спондилоартрит, антифосфолипидный синдром, аутоиммунную болезнь Аддисона, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунный гепатит, болезнь Бехчета, буллезный пемфигоид, синдром хронической усталости и иммунной дисфункции (CFIDS), хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию, синдром Черга-Страуса, рубцовый пемфигоид, CREST синдром, болезнь холодовых агглютининов, болезнь Крона, дис-

коидную красную волчанку, смешанную эссенциальную криоглобулинемию, фибромиалгию-фибромиозит, болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ITP), IgA нефропатию, инсулинзависимый диабет, ювенильный артрит, красный плоский лишай (лихен планус), болезнь Менъера, смешанную соединительнотканевую болезнь, рассеянный склероз, обыкновенную пузычатку, злокачественную анемию, узелковый (нодозный) полиартериит, полихондрит, плюриглангулярные синдромы, ревматическую полимиалгию, полимиозит и дерматомиозит, первичную агаммаглобулинемию, первичный билиарный цирроз, псориаз, феномен Рейно, синдром Рейтера, ревматическую лихорадку, ревматоидный артрит, саркоидоз, склеродермию, синдром Шегрена, синдром мышечной скованности, системную красную волчанку (SLE), артериит Такаясу, артериит темпоральный/гигантоклеточный артериит, язвенный колит, увеит (например, хориоретинит Birdshot и саркоидозный увеит), васкулит, витилиго, гранулематоз Вегенера и тяжелую псевдопаралитическую миастению.

Под выражением "связывающий элемент" подразумевается любая молекула, которая специфически связывается с целевым эпитопом, антигеном, лигандом или рецептором. Связывающие элементы включают, но без ограничения, антитела (например, моноклональные, поликлональные, рекомбинантные, гуманизированные и химерные антитела), фрагменты антител (например, Fab фрагменты, (Fab')₂, scFv антитела, SMIP, диатела, мини-антитела, scFv-Fc, аффитела, наноантитела и доменные антитела), рецепторы, лиганды, аптамеры и другие молекулы, имеющие известного партнера по связыванию.

Под термином "биологически активный" понимают, что молекула, включая биологические молекулы, такие как нуклеиновые кислоты, пептиды, полипептиды и белки, проявляет физическую или химическую активность по отношению к самой себе или к другой молекуле. Например, "биологически активная" молекула может обладать, например, ферментативной активностью, белок-связывающей активностью (например, взаимодействие антител) или цитотоксической активностью и является "биологически активной".

Термин "химерное антитело" относится к иммуноглобулину или антителу, вариабельные области которого происходят от (животного) первого вида, а константные области - от второго вида. Химерные антитела можно создавать, например, методами генетической инженерии, используя сегменты генов иммуноглобулинов, относящихся к различным видам (например, мыши и человека).

Под "коннектором" или "полипептидным коннектором" понимают аминокислотную последовательность длиной 2-20 остатков, которая связана ковалентной связью с одним из amino- или карбоксиконцов HSA линкера по изобретению или с обоими этими концами или связана ковалентной связью с одним или более остатков HSA линкера (например, с остатком между amino- или карбоксиконцевыми остатками). В предпочтительном варианте изобретения полипептидный коннектор, связанный с amino-концом HSA линкера, имеет аминокислотную последовательность "AAS" или "AAQ", а коннектор, связанный с карбоксиконцом, имеет аминокислотную последовательность "AAAL" (SEQ ID NO: 5).

Выражения "эффективное количество", или "количество, эффективное для", или "терапевтически эффективное количество" означают количество агента по изобретению (например, HSA линкера, связанного с одним или более связывающих элементов или с диагностическим или терапевтическим агентами с коннекторной последовательностью или без нее), достаточное для того, чтобы получить нужный результат, например киллинг раковых клеток, снижение пролиферации опухолевых клеток, уменьшение воспаления в больной ткани или в больном органе или мечение специфической популяции клеток в ткани, органе или организме (например, человека).

Предполагается, что выражение "человеческое антитело" по данному описанию включает антитела или их фрагменты, имеющие вариабельные области, в которых как каркасные, так и CDR области образованы с использованием последовательностей генов человеческих иммуноглобулинов зародышевой линии, как описано, например, Kabat et al. (Sequences of proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication, No 91-3242 (1991)) Помимо этого, если антитело содержит константную область, константная область также образована с использованием последовательностей генов человеческого иммуноглобулина зародышевой линии. Человеческие антитела могут включать аминокислотные остатки, не кодированные последовательностями генов человеческого иммуноглобулина зародышевой линии (например, мутации, введенные случайным или сайт-направленным мутагенезом *in vitro* или соматической мутацией *in vivo*). Не предполагается, однако, что выражение "человеческое антитело" по данному описанию включает антитела, в которых CDR последовательности из зародышевой линии млекопитающего другого вида, такого как мышь, привиты к человеческим каркасным последовательностям (т.е. гуманизированное антитело или фрагмент антитела).

Термин "гуманизированное антитело" относится к любому антителу или фрагменту антитела, которое(ый) включает вариабельную каркасную область, в основном образованную из человеческого иммуноглобулина или антитела, а гипервариабельные области (например, по меньшей мере одна область CDR) в основном образованы из иммуноглобулина или антитела нечеловеческого происхождения.

Выражение по данному описанию "ингибитор передачи воспалительного сигнала" или "ISI" означает агент, который ослабляет связывание между провоспалительным цитокином (например, TNF-альфа, TNF-бета или IL-1) и его рецептором (например, TNF рецептором 1 или 2 или IL-1 рецептором соответственно); ослабляет связывание активирующих молекул с провоспалительными сигнальными молекула-

ми клеточной поверхности (например, CD20, CD25, CTLA-4, CD80/CD86 или CD28) или снижает последующую активацию, или активность, внутриклеточных сигнальных молекул, которые активируются после связывания провоспалительных цитокинов со своими рецепторами, или связывание активирующих молекул с провоспалительными сигнальными молекулами клеточной поверхности (например, агент, который снижает активацию, или активность, сигнальных молекул на р38 MAPK сигнальном пути). Предпочтительно ослабление связывания между провоспалительным цитокином и его рецептором, ослабление связывания активирующей молекулы с провоспалительной сигнальной молекулой клеточной поверхности или уменьшение внутриклеточной передачи сигнала, которое происходит после связывания провоспалительных цитокинов со своими рецепторами или активирующих молекул с провоспалительными сигнальными молекулами клеточной поверхности, выражаются величиной по меньшей мере примерно 10%, предпочтительно 20, 30, 40 или 50%, более предпочтительно 60, 70, 80, 90% или более (вплоть до 100%). ISI может снижать количество провоспалительного цитокина (например, TNF-альфа, TNF-бета или IL-1), легкодоступного для связывания рецептора. Например, ISI может представлять собой растворимый белок рецептора провоспалительного цитокина (например, растворимый слитый белок TNF рецептора, такой как этанерцепт (ENBREL®) или лернерцепт), или растворимую провоспалительную сигнальную молекулу клеточной поверхности (например, растворимый CTLA-4 (абатацепт)), или антитело, специфическое к провоспалительному цитокину или к провоспалительной сигнальной молекуле клеточной поверхности (например, антитело к TNF, такое как адалимумаб, цертолизумаб, инфликсимаб или голимумаб; антитело к CD20, такое как ритуксимаб; или TRU-015 (TRUBION®)). Помимо этого, TSI может нарушать способность эндогенного дикого типа провоспалительного цитокина или провоспалительной сигнальной молекулы клеточной поверхности связываться со своим рецептором (например, TNF рецептором 1 или 2, IL-1 рецептором или CD11a (например, эфализумаб (RAPTIVA®, Genentech))). Примерами доминантно-негативных TNF-альфа вариантов являются XENP345 (пегилированная версия TNF варианта A145R/197T) и XproTM1595 и другие варианты, раскрываемые в опубликованных патентных заявках США № 20030166559 и 20050265962, вводимых в данное описание в качестве ссылки. Примером доминантно-негативного IL-1 варианта является анакинра (KINERET®), представляющая собой растворимую форму IL-1, которая связывается с IL-1 рецептором, не вызывая активации внутриклеточных сигнальных путей. Ингибиторами передачи воспалительного сигнала, которые можно использовать в настоящем изобретении, являются также низкомолекулярные соединения, которые ингибируют или нарушают (уменьшают активность) сигнальные пути, следующие за провоспалительными цитокинами или провоспалительными сигнальными молекулами клеточной поверхности (например, DE 096). Примеры ISI такого типа включают ингибиторы р38 MAP киназы, например производные 5-амино-2-карбонилтиофена (описанные в международной патентной заявке WO 04/089929, вводимой в данное описание в качестве ссылки), ARRY-797, BIRB 796 BS, (1-5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил)-3-[4-2-(морфолин-4-илэтокси)нафталин-1-ил]мочевина, CHR-3620, CNI-1493, FR-167653 (Fujisawa Pharmaceutical, Osaka, Japan), ISIS 101757 (Isis Pharmaceuticals), ML3404, NPC31145, PD169316, PHZ1112, RJW67657, (4-(4-(4-фторфенил)-1-(3-фторфенил)-5-(4-пиридинил)-1Н-имидазол-2-ил)-3-бутин-1-ол, SCIO-469, SB202190, SB203580, (4-(4-фторфенил)-2-(4-метилсульфинилфенил)-5-(4-пиридинил)-1Н-имидазол), SB239063, транс-1-(4-гидроксициклогексил)-4-(4-фторфенилметоксиимидазин-4-ил)имидазол, SB242235, SD-282, SKF-86002, TAK 715, VX702 и VX745. Помимо этого, ISI может препятствовать переходу (процессированию) провоспалительного цитокина (например, TNF-альфа и TNF-бета) из его мембраносвязанной формы в растворимую форму. Ингибиторы TACE являются ISI этого класса. Примеры ингибиторов TACE включают BB-1101, BB-3103, BMS-561392, бутиниллоксифенил β-сульфониперидин гидоксаматы, CH4474, DPC333, DPH-067517, GM6001, GW3333, Ro 32-7315. TAPI-1, TAPI-2 и TMI 005. Другие примеры ISI включают короткие пептиды, выделенные из белков теплового шока E.coli, созданных для специфической по отношению к заболеванию иммуномодулирующей активности (например, пептид dnaJP1).

Под "агонистом интегрина" подразумевается любой агент, который снижает или ингибирует биологическую активность молекулы интегрина (например, снижает или ингибирует по меньшей мере на 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 99% или более по сравнению с биологической активностью в отсутствие антагониста интегрина), такой как α4 субъединица молекулы интегрина. Агент может действовать непосредственно (прямо) или опосредованно (косвенно) на субъединицу α4 интегрина (NCBI, Регистрационный No. P13612; Takada et al., EMBO J. 8: 1361-1368 (1989)), ингибируя активность или экспрессию субъединицы α4 интегрина, или может действовать на мишень, с которой связывается интактный интегрин, содержащий α4 субъединицу. Например, антитело или блокирующий пептид, которое(ый) связывается с молекулой клеточной адгезии сосудов 1 (VCAM-1), тем самым предупреждая связывание α4β1 интегрина с VCAM-1, рассматривается как агонист интегрина для целей настоящего изобретения. Неограничивающие примеры агонистов интегрина, пригодных для применения в настоящем изобретении, могут включать белки, блокирующие пептиды, такие как натализумаб (TYSABRI®), и низкомолекулярные ингибиторы. Примеры антагонистов α4 интегрина включают, но без ограничения, натализумаб (Elan/Biogen Idec; см., например, патенты США № 5840299; 6033665; 6602503; 5168062; 5385839 и

5730978; вводимые в данное описание в качестве ссылки), оMEPUPA- (Biogen; патент США № 6495525; вводимый в данное описание в качестве ссылки), алефацепт, CDP-323 (Celltech); фиратеграст (SB-68399; GlaxoSmithKline); TR-9109 (Pfizer); ISIS-107248 (Antisense Therapeutics); R-1295 (Roche) и TBC-4746 (Schering-Plough).

Другие неограничивающие примеры антагонистов $\alpha 4$ интегрина включают низкомолекулярные соединения, описанные в патентах США № 5821231; 5869448; 5936065; 6265572; 6288267; 6365619; 6423728; 6426348; 6458844; 6479666; 6482849; 6596752; 6667331; 6668527; 6685617; 6903128 и 7015216 (каждый из них вводится в данное описание в качестве ссылки); в опубликованных патентных заявках США № 2002/0049236; 2003/0004196; 2003/0018016; 2003/0078249; 2003/0083267; 2003/0100585; 2004/0039040; 2004/0053907; 2004/0087574; 2004/0102496; 2004/0132809; 2004/0229858; 2006/0014966; 2006/0030553; 2006/0166866; 2006/0166961; 2006/0241132; 2007/0054909 и 2007/0232601 (каждая из них вводится в данное описание в качестве ссылки); в европейских патентах № EP 0842943; EP 0842944; EP 0842945; EP 0903353; и EP 0918059; и в опубликованных международных заявках PCT № WO 95/15973; WO 96/06108; WO 96/40781; WO 98/04247; WO 98/04913; WO 98/42656; WO 98/53814; WO 98/53817; WO 98/53818; WO 98/54207; WO 98/58902; WO 99/06390; WO 99/06431; WO 99/06432; WO 99/06433; WO 99/06434; WO 99/06435; WO 99/06436; WO 99/06437; WO 99/10312; WO 99/10313; WO 99/20272; WO 99/23063; WO 99/24398; WO 99/25685; WO 99/26615; WO 99/26921; WO 99/26922; WO 99/26923; WO 99/35163; WO 99/36393; WO 99/37605; WO 99/37618; WO 99/43642; WO 01/42215 и WO 02/28830; каждый из них вводится в данное описание в качестве ссылки.

Другие примеры антагонистов $\alpha 4$ интегрина включают производные фенилаланина, описанные в патентах США № 6197794; 6229011; 6329372; 6388084; 6348463; 6362204; 6380387; 6445550; 6806365; 6835738; 6855706; 6872719; 6878718; 6911451; 6916933; 7105520; 7153963; 7160874; 7193108; 7250516 и 7291645 (каждый из них вводится в данное описание в качестве ссылки).

Производные других аминокислот, являющиеся антагонистами $\alpha 4$ интегрина, включают антагонисты, описанные, например, в опубликованных патентных заявках США № 2004/0229859 и 2006/0211630 (вводимых в данное описание в качестве ссылки) и в опубликованных международных патентных заявках PCT № WO 01/36376; WO 01/47868 и WO 01/70670; все они вводятся в данное описание в качестве ссылок. Другие примеры антагонистов $\alpha 4$ интегрина включают пептиды и пептидные и полупептидные соединения, описанные, например, в опубликованных международных патентных заявках PCT № WO 94/15958; WO 95/15973; WO 96/00581; WO 96/06108; WO 96/22966 (трипептид Leu-Asp-Val; Biogen, Inc.); WO 97/02289; WO 97/03094 и WO 97/49731. Другим примером антагониста $\alpha 4$ интегрина является пегилированная молекула, описанная в опубликованной патентной заявке США № 2007/066533 (вводимой ссылкой в данное описание). Примеры антител, которые представляют собой антагонисты $\alpha 4$ интегрина, включают антитела, описанные, например, в опубликованных международных патентных заявках PCT № WO 93/13798; WO 93/15764; WO 94/16094 и WO 95/19790. Другие примеры антагонистов $\alpha 4$ интегрина представлены в данном описании.

Под термином "интерферон" понимают интерферон млекопитающего (например, человеческий интерферон-альфа, -бета, -гамма или -тау), полипептид или его биологически активный фрагмент, например IFN- α (например, IFN- α -1a (см. патентную заявку США № 20070274950, вводимую в данное описание в качестве ссылки во всей полноте), IFN- α -1b, IFN- α -2a (см. международную заявку PCT № WO 07/044083, вводимую в данное описание в качестве ссылки во всей полноте), IFN- α -2b), IFN- β (описанный в патенте США № 7238344, вводимом в данное описание в качестве ссылки во всей полноте; IFN- β -1a (AVONEX® и REBIF®), описанный в патенте США № 6962978, вводимом в данное описание в качестве ссылки во всей полноте, и IFN- β -1b (BETASERON®, описанный в патентах США № 4588585; 4959314; 4737462 и 4450103; вводимых в данное описание в качестве ссылки во всей полноте)), IFN- γ и IFN- τ (описанные в патенте США № 5738845 и в опубликованных патентных заявках США № 20040247565 и 20070243163; вводимых в данное описание в качестве ссылки во всей полноте).

Под "конъюгатом HSA линкера" понимают линкерный белок человеческого сывороточного альбумина (HSA) по изобретению в комбинации с одним или более связывающих элементов, полипептидных коннекторов, диагностических агентов или терапевтических агентов.

Термин "моноклональное антитело" по данному описанию относится к антителу, полученному из популяции практически гомогенных антител, т.е. индивидуальные антитела, составляющие популяцию, являются идентичными, за исключением возможных природных (естественных) мутаций, которые могут присутствовать в минорных количествах. Моноклональные антитела являются высокоспецифическими, так как являются специфическими к единственному антигенному сайту. Помимо этого, в отличие от препаратов обычных (поликлональных) антител, которые, как правило, включают различные антитела, специфические к различным детерминантам (эпитопам), каждое моноклональное антитело является специфическим к единственной детерминанте на антигене. Моноклональные антитела можно получать, используя любой метод, принятый в данной области техники, например, такой как метод гибридом, описанный Kohler et al., Nature, 256: 495 (1975), трансгенное животное (например, Lonberg et al., Nature, 368(6474): 856-859 (1994)), методы рекомбинантной ДНК (например, патент США № 4816567) или ис-

пользование фаговых библиотек антител, библиотек дрожжевых антител или синтетических библиотек скаффолда антител с применением методов, описанных, например, Clackson et al., *Nature*, 352: 624-628 (1991) и Marks et al., *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1991).

Под выражением "фармацевтически приемлемый носитель" понимают носитель, который является физиологически приемлемым для проходящего лечение млекопитающего, в то же время сохраняет терапевтические свойства соединения, с которым он вводится. Примером фармацевтически приемлемого носителя является физиологический солевой раствор.

Другие физиологически приемлемые носители и их составы известны специалисту в данной области техники и описаны, например, в руководстве-справочнике Remington's Pharmaceutical Sciences, (18th edition), ed. A. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA, вводимом в данное описание в качестве ссылки.

Под термином "пролиферативное заболевание" или "рак" понимают любое состояние, характеризующееся патологическим или неконтролируемым ростом клеток. Примеры пролиферативных заболеваний включают, например, солидные опухоли, такие как саркомы (например, светлоклеточная саркома), карциномы (например, почечно-клеточная карцинома) и лимфомы; опухоли молочной железы, толстой кишки, прямой кишки, легкого, мезофаринкса (ротоглотки), гипофаринкса, пищевода, желудка, поджелудочной железы, печени, желчного пузыря, желчного протока, тонкого кишечника, мочевыводящей системы (включая опухоли почки, мочевого пузыря и эпителия мочевых путей), женских половых органов (включая опухоли шейки матки, матки, яичника, хориому и трофобласт при беременности), мужских половых органов (включая опухоли предстательной железы, семенного пузырька и яичек), эндокринных желез (включая опухоли щитовидной железы, надпочечника и гипофиза), кожи (включая ангиому, меланому, саркому костной и мягкой ткани и саркому Калоши), мозга и мягких оболочек мозга (включая астроцитому, нейроастроцитому, спонгиобластому, ретинобластому, неврому, нейробластому и невриному), нервов, глаз, кроветворной системы (включая хлорлейкоз, плазмоцитому и кожную Т-клеточную лимфому/лейкоз) и иммунной системы (включая лимфому, например, ходжкинскую лимфому и неходжкинскую лимфому). Примером пролиферативного заболевания с несолидной опухолью является лейкоз (например, острый лимфобластный лейкоз).

Термин "рекомбинантное антитело" относится к антителу, полученному, экспрессированному, созданному или выделенному рекомбинантными методами, такому как (а) антитела, выделенные из животного (например, мыши), трансгенного или трансхромосомного по генам иммуноглобулина (например, генам человеческого иммуноглобулина), или полученной из него гибридомы; (б) антитела, выделенные при использовании клетки-хозяина, трансформированной таким образом, чтобы экспрессировать антитело, например, при использовании трансфектомы; (в) антитела, выделенные из рекомбинантной, комбинаторной библиотеки антител (например, содержащие человеческие последовательности антител) с применением фагового дисплея, визуализации библиотек дрожжевых антител и антител с синтетическим каркасом (скаффолдом); и (г) антитела, полученные, экспрессированные, созданные или выделенные любым другим способом, который включает сплайсинг последовательностей иммуноглобулиновых генов (например, генов человеческого иммуноглобулина) с другими ДНК-последовательностями.

Под выражением "специфически связывается" понимают предпочтительную ассоциацию связывающего элемента (например, антитела, фрагмента антитела, рецептора, лиганда или низкомолекулярного участка агента по изобретению) с молекулой-мишенью (например, секретированной молекулой-мишенью, такой как цитокин, хемокин, гормон, рецептор или лиганд) или с клеткой или тканью, несущей молекулу-мишень (например, антиген клеточной поверхности, такой как рецептор или лиганд), а не с нецелевыми клетками ("клетками-немишенями") или тканями, не несущими молекулу-мишень. Общеизвестно, что между связывающим элементом и нецелевой молекулой (молекулой, не являющейся мишенью) (присутствующей индивидуально или в комбинации с клеткой или тканью) может до некоторой степени происходить неспецифическое взаимодействие. Тем не менее, специфическое связывание можно отличить как опосредуемое специфическим распознаванием молекулы-мишени. Специфическое связывание приводит к более прочной ассоциации между связывающим элементом (например, антителом) и, например, клетками, несущими молекулу-мишень (например, антиген), чем между связывающим элементом, и, например, клетками, не содержащими молекулы-мишени. Специфическое связывание обычно вызывает более чем двукратное, предпочтительно более чем пятикратное, более предпочтительно более чем десятикратное и наиболее предпочтительно более чем стократное увеличение количества связывающего элемента, связывающейся (в единицу времени), например, с клеткой или тканью, несущей молекулу-мишень или маркер, по сравнению с клеткой или тканью, не несущей эту молекулу-мишень или маркер. Связывающие элементы связываются с молекулой-мишенью или маркером с константой диссоциации, например, менее чем 10^{-6} М, более предпочтительно менее чем 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} , 10^{-12} М и наиболее предпочтительно менее чем 10^{-13} , 10^{-14} или 10^{-15} М. Для специфического связывания с белком в таких условиях требуется связывающий элемент, который выбирают в соответствии с его специфичностью к конкретному белку. Для отбора связывающих элементов (например, антител), способных специфически связываться с конкретной молекулой-мишенью, имеются различные форматы. Например, для выбора моноклональных антител, специфически иммунореактивных к белку, обычно используются

твердофазные иммуноанализы ELISA. См. в Harlow & Lane, *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Publication, New York (1988) описание форматов иммуноанализа и условий, которые можно использовать для определения специфической иммунореактивности.

Термин "практическая идентичность" или "практически идентичный", используемый при сравнении полинуклеотидной или полипептидной последовательности с эталонной последовательностью, означает, что при оптимальном выравнивании двух последовательностей полинуклеотидная или полипептидная последовательность является такой же, как эталонная последовательность, или имеет определенное процентное содержание тех же нуклеотидов или аминокислотных остатков, которые находятся в соответствующих положениях эталонной последовательности. Например, аминокислотная последовательность, "практически идентичная" эталонной последовательности, имеет процент идентичности с эталонной последовательностью (например, HSA аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 1, или ее фрагментом) по меньшей мере примерно 60%, предпочтительно 65, 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% или более высокий процент идентичности (вплоть до 100%) при сравнении и выравнивании по максимальному соответствию по всей длине эталонной последовательности, определяемый с применением алгоритмов сравнения последовательностей BLAST или BLAST 2.0 с параметрами по умолчанию, или при выравнивании вручную и визуальном изучении (см. например, NCBI web-сайт).

Под "доступным" ("находящимся на поверхности", "экспонированным на поверхности") аминокислотным остатком понимают аминокислотный остаток, находящийся на внешней поверхности складчатой и конформационно корректной третичной структуры HSA полипептида. Такие остатки можно заменять, например, на другие, химически активные, аминокислоты (например, цистеин), чтобы содействовать сайт-специфической конъюгации диагностических или терапевтических агентов. Кроме того, доступные аминокислотные остатки можно заменять таким образом, чтобы способствовать гликозилированию (например, добавляя сериновый, треониновый или аспарагиновый остатки или мотивы гликозилирования) или предотвратить гликозилирование (например удаляя сериновый, треониновый или аспарагиновый остатки или мотивы гликозилирования). Доступные (на поверхности) аминокислотные остатки включают, но без ограничения, треонин в положении 496, серин в положении 58, треонин в положении 76, треонин в положении 79, треонин в положении 83, треонин в положении 125, треонин в положении 236, серин в положении 270, серин в положении 273, серин в положении 304, серин в положении 435, треонин в положении 478, треонин в положении 506 и треонин в положении 508 (нумерация аминокислот дается в соответствии, например, с последовательностью HSA линкера, представленной в SEQ ID NO: 1). Другие доступные (экспонированные на поверхности) остатки специалист в данной области техники может идентифицировать, используя HSA кристаллическую структуру (Sugio et al., *Crystal structure of human serum albumin at 2.5 Å resolution*, *Protein Eng.* 12: 439-446 (1999)).

Термины "молекула-мишень" ("целевая молекула") или "клетка-мишень" означают молекулу (например, белок, эпитоп, антиген, рецептор или лиганд) или клетку, с которой может специфически связываться связывающий элемент (например, антитело) или HSA-конъюгат, который содержит одну или более связывающих элементов (например, HSA линкер, связанный с одним или более антител или фрагментов антител). Молекула-мишень может находиться на внешней стороне клетки-мишени (например, белок клеточной поверхности или секретируемый белок) или внутри клетки-мишени.

Предполагается, что термин "лечение" означает уменьшение (ослабление, снижение) (примерно, по меньшей мере на 10, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 99 или даже 100%) прогрессирования или тяжести заболевания или расстройства у человека (например, аутоиммунного или пролиферативного заболевания) или прогрессирования, тяжести или частоты одного или более симптомов заболевания или расстройства у больного человека.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 схематически показан типичный конъюгат HSA линкера. Коннектор между аминоконцевым связывающим элементом и HSA линкером имеет последовательность: аланин, аланин и серин. Коннектор между HSA линкером и карбоксиконцевым связывающим элементом имеет последовательность: аланин, аланин, аланин, лейцин (SEQ ID NO: 5).

На фиг. 2 изображена диаграмма, показывающая, что B2B3 варианты ингибируют HRG-индуцированный pErbB3 в ZR75-1 раковых клетках молочной железы.

На фиг. 3A-D даны графики (кривые), показывающие ингибирование фосфорилированного pErbB3 (гомолога вирусного онкогена эритробластомы) в раковых клетках BT474 молочной железы после 24 ч предварительной обработки B2B3 вариантами A5-HSA-B1D2 (фиг. 3A), H3-HSA-B1D2 (фиг. 3B), H3-HSA-F5B6H2 (фиг. 3C) и F4-HSA-F5B6H2 (фиг. 3D).

На фиг. 4A-D представлены графики, показывающие ингибирование фосфорилированного АКТ в BT474 раковых клетках молочной железы после 24-часовой предварительной обработки B2B3 вариантами A5-HSA-B1D2 (фиг. 4A), H3-HSA-B1D2 (фиг. 4B), H3-HSA-F5B6H2 (фиг. 4C) и F4-HSA-F5B6H2 (фиг. 4D).

На фиг. 5A-D даны графики, показывающие ингибирование фосфорилированного ERK в BT474 раковых клетках молочной железы после 24-часовой предварительной обработки B2B3 вариантами

A5-HSA-B1D2 (фиг. 5A), H3-HSA-B1D2 (фиг. 5B), H3-HSA-F5B6H2 (фиг. 5C) и F4-HSA-F5B6H2 (фиг. 5D).

На фиг. 6 представлен график, показывающий, что обработка BT474 раковых клеток B2B3-1 вариантами вызывает блок клеточного цикла в G1 фазе и снижение числа клеток в S фазе.

На фиг. 7 представлена гистограмма проточной цитометрии, показывающая, что преинкубация клеток BT-474-M3 с 1 мкМ B2B3-1 в значительной степени блокирует связывание HRG.

На фиг. 8A-D представлены графики, показывающие, что B2B3-1 ингибирует фосфорилирование ErbB3 и АКТ в BT-474-M3 и ZR75-30 клеточных линиях. Раковые клетки молочной железы линий BT-474-M3 (фиг. 8A и 8C) и ZR75-30 (фиг. 8B и 8D) предварительно обрабатывали титрованием дозы B2B3-1 в течение 24 ч, а затем стимулировали в течение 10 мин с помощью 5 нМ HRG 13 EGF домена. Статус фосфорилирования ErbB3 и АКТ изучают затем методом ELISA.

На фиг. 9 представлен снимок вестерн-блоттинга, который показывает действие обработки с помощью B2B3-1 на сигнальные белки в BT474 раковых клетках молочной железы.

На фиг. 10 представлен снимок вестерн-блоттинга, который показывает иммунопреципитацию обработанных B2B3-1 раковых клеток молочной железы BT474.

На фиг. 11A-C представлены диаграммы и график, показывающие, что обработка BT-474 линии клеток с помощью B2B3-1 вызывает блок клеточного цикла в G1 фазе и снижение популяции клеток в S фазе (фиг. 11A) и ингибирует образование колоний как BT-474, так и SKBr3 клеток по сравнению с необработанными клетками (фиг. 11B). Помимо этого, B2B3-1 ингибирует пролиферацию BT-474-M3 клеток в импедансном анализе клетки (фиг. 11B).

На фиг. 12 представлена диаграмма, показывающая, что B2B3-1 не стимулирует фосфорилирование ErbB3 в ZR75-1 клетках.

На фиг. 13A, B представлены графики, показывающие, что B2B3-1 специфически связывается с ErbB3 (фиг. 13A) и ErbB2 (фиг. 13B).

На фиг. 14 представлен график, показывающий, что avidность связывания B2B3-1 с MALME-3 клетками приводит к заметному повышению кажущейся аффинности связывания по сравнению с ErbB2 - только связывающий вариант, SKO-3, и ErbB3 - только связывающий вариант, SKO-2.

На фиг. 15A-C представлены графики, показывающие стабильность B2B3-1 в сыворотке мышей, обезьян циномоглус (Cynomolgus) и человека. 100 нМ B2B3-1 инкубируют в сыворотке мышей (фиг. 15A), обезьян циномоглус (фиг. 15B) или человека (фиг. 15C) при 37°C в течение 120 ч. Образцы отбирают через 0, 24, 48, 72, 96 и 120 ч и количественно определяют способность B2B3-1 связывать как ErbB2, так и ErbB3 методом ELISA (RLU - относительные световые единицы).

На фиг. 16 представлен график, показывающий эффект дозы B2B3-1 на модели ксенотрансплантата BT-474-M3 рака молочной железы. Влияние дозы B2B3-1 на реакцию опухоли оценивают в BT-474-M3 линии опухолевых клеток молочной железы при указанных дозах. HSA дают в дозе 52,5 мг/кг, эквивалентной дозе 90 мг/кг B2B3-1.

На фиг. 17A-E представлены графики, показывающие, что эффективность B2B3-1 на различных моделях ксенотрансплантата зависит от ErbB2. Показаны модели ксенотрансплантатов: Calu-3 (аденокарцинома легкого человека; фиг. 17A), SKOV-3 (аденокарцинома яичника человека; фиг. 17B), NCI-N87 (карцинома желудка человека; фиг. 17C), ACHN (аденокарцинома почки человека; фиг. 17D) и MDA-MB-361 (аденокарцинома молочной железы человека; фиг. 17E). Мышам вводили 30 мг/кг B2B3-1 каждые 3 дня или HAS контроль в дозе, эквивалентной B2B3-1.

На фиг. 18A, B представлены графики, показывающие, что сверхэкспрессия ErbB2 превращает модель ксенотрансплантата ADRg рака молочной железы из не отвечающей на B2B3-1 в респондэра (отвечающую на лечение). ErbB2 сверхэкспрессирует в дикого типа ADRg ксенотрансплантатах (фиг. 18A) и ADRg-E2 ксенотрансплантатах (фиг. 18B) при использовании ретровирусной системы экспрессии.

На фиг. 19A, B представлены графики, показывающие, что активность B2B3-1 позитивно коррелирует с уровнями экспрессии ErbB2 *in vitro* (фиг. 19A) и *in vivo* (фиг. 19B).

На фиг. 20A, B показано, что обработка с помощью B2B3-1 модифицирует клеточный цикл опухолевых клеток.

На фиг. 20A представлены снимки, полученные с помощью флуоресцентного микроскопа, показывающие, что обработка с помощью B2B3-1 опухолевых клеток молочной железы BT474-M3 в течение 6 ч приводит к транслокации ингибитора клеточного цикла p27^{kip1} в ядро. Для идентификации ядра используется окрашивание раствором Хехста (Hoechst).

На фиг. 20B показан вестерн-блоттинг BT-474-M3 клеток, обработанных B2B3-1 в течение 72 ч, что привело к снижению уровня регулятора клеточного цикла циклина D1. В данном эксперименте в качестве белка для контроля нанесения образца используют цитоскелетный белок винкулин.

На фиг. 21A, B показаны снимки, полученные с помощью электронного микроскопа (электронные микроснимки), показывающие, что обработка ксенотрансплантатов опухолей молочной железы BT474 с помощью B2B3-1 приводит к транслокации p27^{kip1} в ядро. Ксенотрансплантаты опухолей молочной железы BT474 обрабатывают с помощью B2B3-1 (фиг. 21A) в дозе 30 мг/кг или эквивалентной дозой HSA (фиг. 21B) каждые 3 дня, всего 4 дозы, и окрашивали на p27^{kip1}.

На фиг. 22А, В представлены снимки, полученные с помощью флуоресцентного микроскопа, показывающие, что обработка с помощью В2В3-1 приводит к уменьшению содержания маркера пролиферации Ki67 в ВТ474-М3 ксенотрансплантате рака молочной железы. Ксенотрансплантаты опухоли молочной железы ВТ474-М3 обрабатывают с помощью В2В3-1 (фиг. 22А) в дозе 30 мг/кг или эквивалентной дозой HSA (фиг. 22В) каждые 3 дня, всего 4 дозы.

На фиг. 23А, В представлены снимки, полученные с помощью флуоресцентного микроскопа, показывающие, что обработка с помощью В2В3-1 приводит к снижению плотности сосудов в опухолевых ксенотрансплантатах ВТ474-М3 рака молочной железы (определяется снижением интенсивности окрашивания CD31). Ксенотрансплантаты опухоли молочной железы ВТ474-М3 обрабатывают с помощью В2В3-1 (фиг. 23А) в дозе 30 мг/кг или эквивалентной дозой HSA (фиг. 23В) каждые 3 дня, всего 4 дозы.

На фиг. 24А, В представлены диаграммы, показывающие, что В2В3-1 ингибирует фосфорилирование ErbB3 *in vivo*. Лизаты отдельных ксенотрансплантатов ВТ-474-М3 опухолей, обработанные В2В3-1 (М1-М5) или контрольным HSA (Н1-Н2), подвергают SDS-PAGE электрофорезу и анализируют на pErbB3 и бета-тубулин с помощью вестерн-блоттинга (фиг. 24А). Нормализация среднего сигнала pErbB3 по среднему сигналу бета-тубулина показывает, что опухоли, обработанные В2В3-1, содержат значительно меньше pErbB3, чем опухоли, обработанные HSA (фиг. 24В).

На фиг. 25А и В представлены кривые (графики), показывающие *in vivo* активность В2В3-1 ВТ-474-М3 ксенотрансплантатах с пониженной PTEN активностью. Культивированные ВТ-474-М3 опухолевые клетки трансфицируют контрольным вектором (фиг. 25А) или ретровирусным вектором, кодирующим shPTEN (фиг. 25В), который нокаутирует ген PTEN (активность). Раковые клетки молочной железы ВТ-474-М3, созданные (генная инженерия) таким образом, чтобы нокаутировать PTEN активность, инъецируют в правый бок мышей, тогда как клетки, трансфицированные контрольным вектором, инъецируют тем же мышам в левый бок. Мышам вводят 30 мг/кг В2В3-1 каждые 3 дня или 10 мг/кг герцептина каждую неделю, а HSA инъецируют в качестве контроля в дозе, эквивалентной дозе В2В3-1. В2В3-1 и герцептин инициируют уменьшение размера опухолей, образованных контрольными раковыми клетками ВТ-474-М3 молочной железы (фиг. 25А), тогда как только В2В3-1 (а не герцептин) вызывает уменьшение размера опухолей, образованных раковыми клетками молочной железы ВТ-474-М3 в отсутствие экспрессии PTEN (фиг. 25В).

На фиг. 26А, В показано, что В2В3-1 ингибирует фосфорилирование АКТ в ксенотрансплантатах ВТ-474-М3 с пониженной PTEN активностью. Опухоли лизируют после завершения обработки (q3dx11) и тестируют на уровне экспрессии PTEN, pErbB3 и pАКТ вестерн-блоттингом (фиг. 26А). Данные плотности (денситометрию) по интенсивности полос для pАКТ, нормализованные по тотальному АКТ и тотальному белку, показывают, что В2В3-1 способен ингибировать фосфорилирование этого белка, тогда как герцептин не способен этого делать (фиг. 26В).

На фиг. 27А-Д представлены кривые (графики), показывающие фармакокинетические свойства разных доз: болюсные дозы 5 (фиг. 27А), 15 (фиг. 27В), 30 (фиг. 27С) и 45 (фиг. 27Д) мг/кг В2В3-1, вводимые *pu/nu* мышам. Сывороточные концентрации В2В3-1 сравнимы, как показывают измерения с помощью HSA анализа или ErbB2/ErbB3 анализа, это показывает, что антигенсвязывающая активность В2В3-1 в системе кровообращения сохраняется.

На фиг. 28 представлен график, показывающий зависимость доза-экспозиция для болюсных доз В2В3-1, 5, 15, 30 и 45 мг/кг, вводимых "голым" мышам. Повышение дозы вызывает линейное увеличение общей экспозиции с В2В3-1.

На фиг. 29 представлен график, показывающий сывороточные концентрации В2В3-1 у обезьян цингомолгус, которым каждые три дня вводят 4 дозы по 4 мг/кг (n=2), 20 мг/кг (n=2) и 200 мг/кг (вплоть до 336 ч, n=4, для временных точек 384, 552 и 672 ч, n=2).

На фиг. 30 показана экспрессионная плазмида pMP10k4H3-mHSA-B1D2 для экспрессии В2В3-1.

На фиг. 31 показана плазмида резистентности к неомицину pSV2-neo.

На фиг. 32 показана плазмида резистентности к гигромицину pTK-Hyg.

Подробное описание изобретения

Данное изобретение включает человеческий сывороточный альбуминовый (HSA) линкер, который при использовании его для получения агента по изобретению (например, связывающего, диагностического или терапевтического агента) имеет, например, повышенный *in vivo* период полужизни между 6 ч и 7 днями и который не вызывает заметного гуморального или клеточно-опосредованного иммунного ответа при введении его *in vivo* млекопитающему (например, человеку). В одном аспекте изобретение включает мутантный HSA линкер, который имеет две определенные аминокислотные замены (а именно, замены "С34S" и "N503Q", как представлено в SEQ ID NO: 1). В другом аспекте изобретение включает HSA линкер, связанный с одним или более связывающих элементов (например, антителом, фрагментами антител, рецепторами/лигандами или низкомолекулярными соединениями) для применения в диагностике или терапии млекопитающего (например, человека) *in vivo* или для применения *in vitro* в клетках, тканях и органах млекопитающих. В другом аспекте HSA линкер может связываться с одним или более иммуномодулирующих агентов, иммуномодуляторов, цитотоксических или цитостатических агентов, детектируемых меток или радиоактивных агентов для целей диагностики или терапии млекопитающего

(или для применения в клетках, тканях и органах млекопитающих). Агент по изобретению, который включает HSA линкер, может, необязательно, смешиваться с одним или более фармацевтически приемлемых носителей или эксципиентов и может быть приготовлен таким образом, чтобы его можно было вводить внутривенно, внутримышечно, перорально, в виде ингаляций, парентерально, интраперитонеально, интраартериально, трансдермально, сублингвально, назально, с помощью суппозитория, трансбуккально (защечно), в виде липосом, в жировую ткань, в виде глазного препарата, в виде внутриглазного препарата, подкожно, интратекально (подоболочечно), наружно или местно. Агент по изобретению, который включает HSA линкер, может смешиваться или вводиться совместно с одним или более биологически активных агентов (например, биологических или химических агентов, таких как химиотерапевтические и противоопухолевые агенты). В другом аспекте изобретение включает набор, с инструкциями, для конъюгации связывающих элементов (например, антител, фрагментов антител, рецепторов или лигандов), иммуномодуляторов, цитотоксических или цитостатических агентов, детектируемых меток или радиоактивных агентов с HSA линкером по изобретению для получения агентов по изобретению, которые можно использовать для диагностических или терапевтических целей.

Мутантный человеческий сывороточный альбуминовый (HSA) линкер.

Мутантный HSA линкер по изобретению содержит две аминокислотные мутации, в положениях 34 и 503, по сравнению с аминокислотной последовательностью дикого типа HSA, представленной в SEQ ID NO: 3. Цистеиновый остаток в положении 34 (т.е. C34) может заменяться (мутация в) на любой аминокислотный остаток, отличный от цистеина (например, серин, треонин или аланин). Аналогично, аспарагиновый остаток в положении 503 (т.е. N503) может заменяться на любой аминокислотный остаток, отличный от аспарагина (например, глутамин, серин, гистидин или аланин). В одном варианте изобретения HSA линкер по изобретению имеет аминокислотную последовательность и соответствующую нуклеотидную последовательность, представленные в SEQ ID NO: 1 и 2 соответственно. Этот мутантный HSA линкер по изобретению содержит две аминокислотные замены (т.е. замена цистеина на серин в положении аминокислотного остатка 34 ("C34S") и замена аспарагина на глутамин в положении 503 аминокислотного остатка ("N503Q")). HSA линкер при связывании с одним или более связывающих элементов (например, с антителами, фрагментами антител (например, одноцепочечными антителами) или другими нацеливающими или биологически активными агентами (например, рецепторами и лигандами)) сообщает этим конъюгатам и дополнительным также соединенным с ним диагностическим или терапевтическим агентам (например, иммуномодуляторам, цитотоксическим или цитостатическим агентам, детектируемым меткам или радиоактивным агентам) некоторые полезные фармакологические свойства по сравнению с фармакологическими свойствами этих агентов в отсутствие HSA линкера по изобретению. Эти полезные свойства могут включать пониженную иммуногенность (например, пониженную нейтрализацию антителами хозяина конъюгатов линкер-антитела), более легкую детекцию конъюгатов HSA линкера (например, масс-спектроскопией) и повышенный фармакологический период полужизни (например, период полужизни более 6, 8, 12, 24, 36 ч, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 дней) после введения млекопитающему (например, человеку). Конкретно, замена цистеина на серин в положении аминокислотного остатка 34 приводит к уменьшению окисления и пониженной гетерогенности белка HSA линкера. В HSA дикого типа аспарагин в положении аминокислотного остатка 503 чувствителен к дезаминированию, что, по видимому, уменьшает фармакологический период полужизни. Замена аспарагина на глутамин в аминокислотном положении 503 может повысить фармакологический период полужизни HSA линкера по изобретению и, соответственно, агентов-конъюгатов, которые включают HSA линкер, при введении млекопитающему (например, человеку) или в его клетки, ткани или органы.

В других вариантах изобретения мутантный HSA линкер по изобретению включает домен I HSA (SEQ ID NO: 53; остатки 1-197 SEQ ID NO: 1), домен III HSA (SEQ ID NO: 55; остатки 381-585 SEQ ID NO: 1), комбинацию доменов I и III HSA или комбинацию домена I или III HSA с доменом II HSA (SEQ ID NO: 54; остатки 189-385 SEQ ID NO: 1). Например, HSA линкер по изобретению может включать домены I и II, I и III или II и III. Помимо этого, цистеиновый остаток в положении 34 (т.е. C34) домена I (SEQ ID NO: 53) может быть заменен на любой аминокислотный остаток, отличный от цистеина (например, серин, треонин или аланин). Аналогично, аспарагиновый остаток в положении 503 (т.е. N503) домена III может заменяться на любой аминокислотный остаток, отличный от аспарагина (например, глутамин, серин, гистидин или аланин). Эти HSA линкеры можно вводить в конъюгат HSA линкера по изобретению, который включает один или более элементов из полипептидных коннекторов, связывающих элементов, терапевтических или диагностических агентов, каждый из этих элементов подробнее описан ниже.

Полипептидные коннекторы.

Чтобы упростить конъюгацию связывающих элементов по данному описанию с HSA линкером по изобретению, короткие (например, длиной 2-20 аминокислот) полипептидные коннекторы, которые могут быть связаны (например, ковалентной связью (например, пептидной связью), ионной связью или за счет гидрофобного взаимодействия, или за счет высокоаффинного белок-белкового связывающего взаимодействия (например, биотин и авидин)) с амино- или с карбоксиконцом HSA линкера. Эти коннекторы обеспечивают гибкие концы, с которыми могут связываться любые связывающие элементы по данному

описанию. Полипептидный коннектор может иметь в длину 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более аминокислот. В одном варианте изобретения коннектор представляет собой последовательность, например, остатков глицина, аланина, серина, глицина, глутамина, лейцина или валина. Хотя в данном описании конкретно не перечисляется, коннектор по изобретению может представлять собой только остатки глицина, аланина, серина, глутамина, лейцина или валина или он может представлять собой любую комбинацию этих остатков длиной примерно до 20 аминокислот. В предпочтительном варианте изобретения коннектор, связанный с аминоконцом HSA линкера, имеет аминокислотную последовательность "AAS" или "AAQ", а коннектор, связанный с карбоксиконцом, имеет аминокислотную последовательность "AAAL" (SEQ ID NO: 5). Коннектор может быть связан ковалентной связью с амино- или карбоксиконцевым остатком HSA линкера, с аминокислотным остатком внутри HSA линкера или может включаться между одним или более связывающими элементами при их наличии.

Получение HSA линкера.

HSA линкер по изобретению, который, необязательно, включает пептидные коннекторы, описанные выше, один или более связывающих элементов, описанных ниже, полипептидные детектируемые метки и другие полипептидные терапевтические агенты, можно получать методами рекомбинантной ДНК. Например, нуклеотидную последовательность, кодирующую HSA линкер (и один или более необязательных элементов), можно экспрессировать (например, в плазмиде, вирусном векторе или трансгенно) в бактериальной клетке (например, *E.coli*), клетке насекомого, дрожжевой клетке или клетке млекопитающего (например, в CHO клетке) либо в ткани, органе или организме млекопитающего (например, трансгенного грызуна, копытного (например, козы) или нечеловеческого примата). После экспрессии HSA линкера в клетке, ткани или органе хозяина опытный специалист может выделить и очистить HSA линкер стандартными методами очистки белков (например, FPLC или аффинной хроматографией). Система экспрессии рекомбинантного белка для получения HSA линкера в комбинации с двумя связывающими элементами показана на фиг. 1.

HSA линкер по изобретению, который может включать один или более необязательных элементов, описанных выше, можно получать синтетическими методами. Например, HSA линкер можно получать методами, общепринятыми в пептидном синтезе, такими как твердофазный синтез. Твердофазный синтез включает поэтапное добавление аминокислотных остатков к растущей пептидной цепи, которая связана с нерастворимой подложкой или матрицей, такой как полистирол. С-концевой остаток пептида сначала прикрепляют ("закоривают") к продажной подложке, причем его аминокислотные группы защищены N-защитным агентом, таким как трет-бутилоксикарбонильная группа (t-Boc), или флуоренилметоксикарбонильной (Fmoc) группой. Аминозащитную группу удаляют с помощью подходящих агентов для снятия защитных групп, таких как TFA (TFA) в случае t-Boc или пиперидин для Fmoc, и добавляют следующий аминокислотный остаток (в N-защищенной форме) с конденсирующим агентом, таким как дициклокарбодиимид (DCC). После образования пептидной связи реагенты смывают с подложки. После добавления конечного остатка агент отщепляют от подложки с помощью соответствующего реагента, такого как трифторуксусная кислота (TFA) или фтористо-водородная кислота (HF). При желании, HSA линкер, который может включать один или более необязательных элементов, описанных выше, можно получать в виде одного, двух, трех или более сегментов, которые затем можно лигировать с образованием целой конструкции HSA линкера.

Связывающие элементы HSA линкера.

HSA линкер по изобретению можно также получать как конструкцию, которая включает один или более связывающих элементов, таких как антитела, фрагменты антител (по определению в данном описании, например, одноцепочечный Fv фрагмент (scFv) или рецепторы/лиганды (т.е. белковые или гликопротеиновые лиганды или рецепторы)), которые способствуют связыванию конструкции HSA линкера с клеткой-мишенью, тканью-мишенью или органом-мишенью. Связывающие элементы могут быть связаны с HSA линкером (например, ковалентной связью (например, пептидной связью), ионной связью или за счет гидрофобного взаимодействия, или за счет высокоаффинного белок-белкового связывающего взаимодействия (например, биотин и авидин)). Как обсуждается выше, HSA линкер по изобретению, который включает один или более полипептидных коннекторов или связывающих элементов, можно получать методами рекомбинантной ДНК или синтетическими методами.

С HSA линкером по изобретению может быть связан один или более связывающих элементов. В одном варианте изобретения с HSA линкером связаны два или более связывающих элемента (т.е. элементы, имеющие одинаковую структуру и одинаковую аффинность связывания), один или более (например, в тандеме) из них на амино- и карбоксиконцах, тем самым HSA линкер предусматривает повышенную avidность связывающих элементов к их целевому антигену. Или же два или более различных связывающих элемента (например, антитело, такое как scFv с аффинностями связывания с двумя или более различными молекулами мишенями или scFv с аффинностями связывания с двумя или более различными эпитопами на одной и той же молекуле-мишени) могут связываться с HSA линкером (например, биспецифическим конъюгатом HSA линкера), содействуя тому, что конъюгат HSA линкера может связываться с несколькими целевыми антигенами или эпитопами. В другом варианте изобретения различные виды связывающих элементов также могут связываться с HSA линкером, придавая конъюгату линкера, на-

пример, две или более различные специфичности связывания или агонистические/антагонистические биологические свойства. Комбинации пар связывающих элементов, применимые для получения биспецифических конъюгатов HSA линкера, раскрываются, например, в опубликованных международных патентных заявках WO 2006/091209 и WO 2005/117973, вводимых в данное описание в качестве ссылок. В других вариантах изобретения с HSA линкером могут связываться более двух связывающих элементов (например, одинаковых или различных связывающих элементов), образуя агент по изобретению.

Изобретение включает агент, имеющий, по меньшей мере, первый и второй связывающие элементы, каждый из которых может быть связан либо с аминоконцом, либо с карбоксиконцом HSA линкерного белка, либо с полипептидными коннекторами, по определению в данном описании, находящимися на любом конце или на обоих концах. На фиг. 1 представлен типичный мутантный HSA линкер по изобретению, у которого два связывающих элемента ("плечо 1" и "плечо 2") связаны с мутантными HSA линкером аминоконцевым полипептидным коннектором AAS и карбоксиконцевым полипептидным коннектором AAAL (SEQ ID NO: 5). Связывающие элементы (например, антитело или scFv) могут быть связаны с другими локусами (например, внутренними аминокислотными остатками HSA линкера), например, ковалентной или ионной связью, например, с применением взаимодействий биотин-авидин. Биотинилирование аминоконцев (например, лизиновых остатков) или сульфгидрильных (например, цистеиновых остатков) боковых цепей аминокислот известно в уровне техники и может быть использовано для присоединения связывающих элементов к HSA линкеру.

Связывающие элементы, которые можно включать в конъюгат HSA линкера по изобретению, включают антитела, фрагменты антител, рецепторы и лиганды. Связывающие элементы, связанные с HSA линкером по изобретению, могут быть рекомбинантными (например, человеческими, мышиными, химерными или гуманизированными), синтетическими или природными. Изобретение включает полные антитела, доменные антитела, диатела, биспецифические антитела, фрагменты антител, Fab фрагменты, F(ab')₂ молекулы, одноцепочечные Fv (scFv) молекулы, tandemные scFv молекулы, слитые белки антител и аптамеры.

Антитела.

Антитела по изобретению включают IgG, IgA, IgM, IgD и IgE изотипы. Антитела и фрагменты антител по изобретению, используемые в данном описании, содержат одну или более гипервариабельных областей (CDR) или связывающие пептиды, которые связываются с целевыми белками, гликопротеинами или эпитопами, находящимися на внешней стороне или внутри клетки-мишени.

Многие антитела или их фрагменты по данному описанию могут претерпевать некритические (неответственные, неважные) замены, добавления или делеции как в вариабельной, так и в константной областях без утраты специфичности связывания или эффекторных функций или недопустимое снижение аффинности связывания (например, ниже примерно 10⁻⁷ M). Обычно антитело или его фрагмент, в которые вводятся такие изменения, показывают практическую идентичность последовательности с последовательностью эталонного антитела или его фрагмента, из которой они получены. Иногда можно выбирать мутантное антитело или его фрагмент с той же специфичностью и повышенной аффинностью по сравнению с эталонным антителом или его фрагментом, из которого они получены. Метод фагового дисплея предоставляет мощный инструмент для селекции таких антител. См., например, e.g., Dower et al., международная патентная заявка WO 91/17271, McCafferty et al., международная патентная заявка WO 92/01047 и Huse, международная патентная заявка WO 92/06204, вводимые в данное описание в качестве ссылок.

HSA линкер по изобретению может быть также связан с одним или более фрагментов антитела, которые сохраняют способность специфически связываться с целевым антигеном. Фрагменты антитела включают отдельные вариабельные области тяжелых цепей, вариабельные области легких цепей, Fab, Fab', F(ab')₂, Fabc и scFv. Фрагменты можно получать ферментативными или химическими методами расщепления интактных иммуноглобулинов. Например, фрагмент F(ab')₂ можно получать из молекулы IgG протеолитическим расщеплением пепсином при pH 3,0-3,5 стандартными методами, такими как методы, описанные в практикуме Harlow and Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Pubs., N.Y. (1988). Фрагменты Fab можно получать частичным восстановлением фрагментов F(ab')₂ или из целого антитела расщеплением папаином в присутствии восстановителя. Фрагменты можно также получать методами рекомбинантной ДНК. Сегменты нуклеиновых кислот, кодирующих выбранные фрагменты, получают расщеплением полноразмерных кодирующих последовательностей рестриктазами или синтезом de novo. Часто фрагменты экспрессируются в виде слитых белков с оболочечным белком фага. Этот способ экспрессии имеет преимущество благодаря уточнению (сужению) антител по аффинности.

Гуманизированные антитела.

Помимо этого, изобретение включает гуманизированные антитела в комбинации с HSA линкером по изобретению, причем одна или более областей CDR антитела образованы из последовательности антитела нечеловеческого происхождения и одна или более, но предпочтительно все, CDR специфически связываются с антигеном (например, белком, гликопротеином или с другим подходящим эпитопом).

Гуманизированное антитело содержит константные каркасные области практически человеческого антитела (называемого акцепторным антителом), а также в некоторых случаях преобладающую часть варибельной области человеческого антитела. Включается одна или более областей CDR (целиком или частично, а также отдельные аминокислоты, соседние с одной или более областями CDR) антитела нечеловеческого происхождения, такого как мышинное антитело. Константная(ые) область(и) антитела может(гут) присутствовать или может(гут) отсутствовать.

Наиболее вероятно, что замена одной или более областей CDR мышинного антитела на человеческую последовательность каркасного участка варибельного домена приведет к сохранению корректной пространственной ориентации, если человеческий каркасный участок варибельной области примет ту же самую конформацию или конформацию, аналогичную конформации мышинного каркасного участка варибельной области, из которого взяты CDR. Этого достигают, получая человеческие варибельные домены из человеческих антител, каркасные последовательности которых показывают высокую степень идентичности последовательности и структурной идентичности с последовательностями каркасных участков мышинных варибельных доменов, из которых образованы CDR. Каркасные участки варибельных доменов тяжелой и легкой цепей могут быть образованы из одной и той же или из различных последовательностей человеческих антител. Человеческие последовательности антител могут представлять собой последовательности природных человеческих антител, консенсусные последовательности нескольких человеческих антител или могут являться последовательностями варибельных доменов человеческой зародышевой линии. См., например, Kettleborough et al., *Protein Engineering*, 4, 773 (1991), Kolbinger et al., *Protein Engineering*, 6, 971(1993).

Подходящие последовательности человеческих антител идентифицируют с помощью выравнивания аминокислотных последовательностей варибельных областей мышинного антитела с последовательностями известных человеческих антител. Сравнение проводят отдельно для тяжелой и легкой цепей, но принцип одинаков для каждой цепи.

Методы получения химерных и гуманизированных антител и фрагментов антител описаны, например, в патентах США № 4816567, 5530101, 5622701, 5800815, 5874540, 5914110, 5928904, 6210670, 6677436 и 7067313 и в патентных заявках США № 2002/0031508, 2004/0265311 и 2005/0226876. Помимо этого, получение антитела или его фрагментов описано в патентах США № 6331415, 6818216 и 7067313.

Рецепторы и лиганды.

Изобретение включает белковые или гликопротеиновые рецепторы или лиганды, связанные с HSA линкером по изобретению. HSA линкеры, связанные с рецептором или лигандом, можно использовать, например, для специфического нацеливания на секретируемый белок, клетку (например, раковую клетку), ткань или орган. Помимо этого, специфическое связывание конъюгата HSA линкер-рецептор или конъюгат с когнатными ("своими") целевыми рецепторами или лигандами может вызвать агонистическую или антагонистическую биологическую активность на пути внутриклеточной или межклеточной передачи сигнала. Как и в случае других связывающих элементов по данному описанию, рецепторы и лиганды или их фрагменты могут соединяться с аминокислотным остатком внутри HSA линкера по изобретению или с аминокислотным остатком внутри HSA линкера.

Типичные рецепторы и лиганды, которые могут связываться с HSA линкером по изобретению, включают, но без ограничения, рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1R), IGF2R, инсулиноподобный фактор роста (IGF), рецептор фактора мезенхимально-эпителиального перехода (c-met, также известный как рецептор фактора роста гепатоцитов (HGFR)), фактор роста гепатоцитов (HGF), рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), эпидермальный фактор роста (EGF), герегулин, рецептор фактора роста фибробластов (FGFR), рецептор фактора роста тромбоцитов (PDGFR), фактор роста тромбоцитов (PDGF), рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), рецептор фактора некроза опухолей (TNFR), фактор некроза опухолей альфа (TNF- α), TNF- β , рецептор фолата (FOLR), фолат, рецептор трансферрина (TfR), мезотелин, Fc рецептор, c-kit рецептор, c-kit, α 4-интегрин, P-селектин, рецептор-1 сфингозин-1-фосфата (S1PR), рецептор гиалуроната, лейкоцитарный функциональный антиген типа 1 (LFA-1), CD4, CD11, CD18, CD20, CD25, CD27, CD52, CD70, CD80, CD85, CD95 (Fas рецептор), CD106 (молекулу клеточной адгезии сосудов 1 (VCAM1), CD166 (активированную молекулу лейкоцитарной клеточной адгезии (ALCAM)), CD178 (Fas лиганд), CD253 (TNF-связанный апоптоз-индуцирующий лиганд (TRAIL)), ICOS лиганд, CCR2, CXCR3, CCR5, CXCL12 (фактор стромальных клеток 1 (SDF-1)), интерлейкин 1 (IL-1), CTLA-4, рецепторы альфа и бета, MART-1, gp100, MAGE-1, эфринный (Eph) рецептор, молекулу клеточной адгезии слизистой оболочки-адрессин-1 (MAdCAM-1), карциноэмбриональный антиген (CEA), Lewis^Y, MUC-1, молекулу адгезии эпителиальных клеток (EpcAM), раковый антиген 125 (CA125), простат-специфический мембранный антиген (PSMA), TAG-72 антиген и их биологически активные фрагменты.

Рецепторы и лиганды можно экспрессировать, выделять или связывать с HSA линкером по изобретению любыми методами, описанными выше, относящимися к антителам или фрагментам антител.

Диагностические агенты.

HSA линкер по изобретению или конъюгированный с ним любой связывающий элемент (например, антитело, фрагмент антитела, рецептор или лиганд) могут быть связаны с хелатирующим (комплексообразующим) агентом или с детектируемой меткой с образованием диагностического агента по изобретению. Также рассматриваются конъюгаты HSA линкера, которые включают детектируемую метку по данному описанию, а также один или более терапевтических агентов или связывающих элементов по данному описанию.

HSA линкер и хелатирующие (комплексообразующие) компоненты могут связываться с образованием конъюгата реакцией свободной аминогруппы остатка треонина HSA линкера с соответствующей функциональной группой хелатирующего вещества, такой как карбоксильная группа или активная сложноэфирная группа. Например, конъюгат может образовываться при введении комплексообразователя этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА, EDTA), широко применяемой в координационной химии, функционализованной карбоксильной группой в этиленовой цепи. Синтез производных EDTA такого типа представлен в Aya et al. (Bioconjugate Chemistry, 2, 321 (1991)), где описано блокирование каждой из четырех образующих координационные связи карбоксильных групп трет-бутильной группой, тогда как карбоксильный заместитель в этиленовой цепи свободен и может реагировать с аминогруппой пептидного участка агента по изобретению, при этом образуется конъюгат.

HSA линкер или конъюгат HSA линкера могут включать металл-хелатирующий компонент, который является пептидным, т.е. совместимым с твердофазным пептидным синтезом. В этом случае хелатирующий реагент может связываться с HSA линкером по изобретению таким же, описанным выше, способом, что и этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), или более обычно хелатирующий агент и HSA линкер или конъюгат HSA линкера по изобретению синтезируют *in toto*, начиная с C-концевого остатка HSA линкера или конъюгата HSA линкера и кончая N-концевым остатком хелатирующего агента.

Помимо этого, HSA линкер или конъюгат HSA линкера может включать связывающую группу, которая служит для связывания HSA линкера по изобретению с хелатирующим агентом, но в то же время не оказывает вредного воздействия на биологические свойства HSA линкера, нацеливающую функцию участка(ов) связывающего(их) элемента (элементов) конъюгата HSA линкера или металлсвязывающую функцию хелатирующего агента. Подходящие связывающие группы включают аминокислотные цепи и алкильные цепи, функционализированные реакционноспособными группами для связывания HSA линкера или конъюгата HSA линкера с хелатирующим агентом. Аминокислотная цепь является предпочтительной связывающей группой, если хелатирующий агент имеет пептидную природу, так что HSA линкер или конъюгат HSA линкера можно синтезировать полностью (*in toto*) твердофазными методами. Связывающая группа с алкильной цепью может быть включена в HSA линкер или конъюгат HSA линкера реакцией аминогруппы остатка треонина пептидного участка HSA линкера по изобретению с первой функциональной группой в алкильной цепи, такой как карбоксильная группа или активная сложноэфирная группа. Затем хелатирующий агент связывают с алкильной цепью, завершая образование HSA линкера или конъюгата HSA линкера, реакцией второй функциональной группы в алкильной цепи с соответствующей группой в хелатирующем агенте. Вторую функциональную группу в алкильной цепи выбирают из заместителей, которые реагируют с функциональной группой в хелатирующем агенте, но не реагируют с остатком треонина мутантного HSA линкерного белка. Например, если хелатирующий агент включает функциональную группу, такую как карбоксильная группа или активная сложноэфирная группа, второй функциональной группой в алкильной связывающей группе может быть аминогруппа. Понятно, что при образовании HSA линкера или конъюгата HSA линкера может потребоваться защита и депротекция (снятие защитной группы) присутствующих функциональных групп, чтобы избежать образования нежелательных продуктов. Защиту и депротекцию проводят, используя обычные в органическом синтезе защитные группы, реагенты и протоколы. В частности, можно применять описанные выше методы введения (защиты) и снятия (депротекции) защитных групп, используемые в твердофазном синтезе.

Альтернативной алкильной цепи химической связывающей группой является полиэтиленгликоль (ПЭГ), функционализированный так же, как описано выше для включения алкильной цепи в HSA линкер или конъюгат HSA линкера. Понятно, что в качестве альтернативы связывающие группы могут сначала связываться с хелатирующим агентом, а затем с HSA линкером или конъюгатом HSA линкера по изобретению.

В соответствии с одним аспектом изобретения конъюгаты HSA линкер-хелатирующий агент по изобретению включают применимый для диагностики металл, способный образовывать комплекс. Подходящие металлы включают, например, радионуклиды, такие как технеций и рений, в различных формах (например, $^{99m}\text{TcO}^{3+}$, $^{99m}\text{TcO}_2^+$, ReO^{3+} и ReO_2^+). Включение металла в HSA линкер или конъюгат HSA линкера можно осуществлять различными методами, хорошо известными в координационной химии. Если металлом является технеций-99m, для получения комплекса технеция можно применять следующую общую методику. Сначала получают раствор конъюгата HSA линкер-хелатирующий агент, растворяют HSA линкер или конъюгат HSA линкера в водном спирте, таком как этанол. Затем раствор дегазируют с целью удаления кислорода с помощью подходящего реагента, например гидроксида натрия, депротекционируют тиольные группы и нейтрализуют органической кислотой (такой как уксусная кислота

(рН 6,0-6,5). На стадии введения метки (мечения) стехиометрический избыток пертехнетата натрия, полученного с применением молибден-технециевого генератора, добавляют к раствору конъюгата с таким количеством восстановителя, такого как хлорид олова, которого достаточно для восстановления технеция, и нагревают. Меченый HSA линкер или конъюгат HSA линкера можно отделить от примесей $^{99m}\text{TcO}_4^-$ и коллоидного $^{99m}\text{TcO}_2$, хроматографируя, например, с применением картриджа C-18 Sep Pak.

В альтернативном методе мечение HSA линкера по изобретению можно осуществлять по обменной реакции хелатирования ("трансхелатирования", "перехелатирования", обменного комплексообразования). Источником технеция является раствор комплекса технеция с лабильными лигандами, способствующими обмену лиганда на выбранный хелатирующий агент. Лиганды, подходящие для обменной реакции хелатирования (трансхелатирования), включают тартрат, цитрат и гептаглюконат. В этом примере предпочтительным восстановителем является дитионат натрия. Понятно, что HSA линкер или конъюгат HSA линкера можно метить описанными выше методами или можно метить сам хелатирующий агент, а затем связывают с HSA линкерным белком по изобретению с образованием конъюгата HSA линкер-хелатирующий агент; этот метод называется методом "с предварительно меченым" лигандом.

Другой метод введения метки в HSA линкер по изобретению или любой агент, конъюгированный с ним, включает иммобилизацию конъюгата HSA линкер-хелатирующий агент на твердофазной подложке за счет связи, которая расщепляется при образовании координационного комплекса с металлом (при хелатировании металла). Предпочтительно, чтобы комплексообразующий атом серы связывался с подложкой, которая функционализируется S-защитной группой, такой как малеимидная.

При введении в качестве метки металла, используемого для диагностики, агент по изобретению, который включает конъюгат HSA линкер-хелатирующий агент, можно применять для обнаружения ткани, у которой повышен риск развития ракового заболевания (например, рака легкого, рака молочной железы, рака толстой кишки или рака предстательной железы), возрастных заболеваний (например, сердечно-сосудистого заболевания, цереброваскулярных заболеваний или болезни Альцгеймера), заболеваний, вызванных употреблением табака (например, эмфиземы, аневризмы аорты, рака пищевода или плоскоклеточного рака головы и шеи), обычными в диагностике методами. Агент по изобретению, который включает HSA линкер, меченный радионуклидом, таким как технеций-99m, можно вводить млекопитающему, например человеку, внутривенной инъекцией в фармацевтически приемлемом растворе, таком как изотонический солевой раствор, или другими методами по данному описанию. Количество меченого агента по изобретению, требующееся для введения, зависит от профиля распределения выбранного HSA линкера или конъюгата HSA линкера в том смысле, что агент по изобретению, который включает быстро выводимый из организма HSA линкер или конъюгат HSA линкера, можно вводить в более высоких дозах, нежели агент, который включает медленнее выводимый из организма HSA линкер или конъюгат HSA линкера. Разовые (стандартные) дозы, приемлемые для визуализации тканей, составляют примерно 5-40 мКи при массе пациента 70 кг. За *in vivo* распределением и локализацией агента по изобретению, который включает HSA линкер или конъюгат HSA линкера, можно следить стандартными методами по данному описанию в определенное время после введения, обычно через время 30-180 мин, примерно до 5 дней после введения, в зависимости от скорости аккумуляции в сайте-мишени с учетом скорости клиренса в нецелевой ткани.

Для применения в диагностике или терапии HSA линкер по изобретению либо любую молекулу или элемент, конъюгированный с ним, можно также модифицировать или метить. Детектируемые метки, такие как радиоактивные, флуоресцентные или содержащие тяжелые металлы молекулы, могут быть связаны с любыми агентами по изобретению. Предпочтительным является введение в агент одной, двух или нескольких меток. Например, двойное мечение радиоактивным йодом одного или более остатков наряду с дополнительным связыванием, например Y^{90} , с помощью хелатирующей группы, с амин-содержащим сайтом или с реакционноспособными группами, позволяет провести комбинированное мечение. Такое мечение может применяться для специализированных диагностических целей, таких как идентификация широко распространенных в организме небольших масс опухолевых клеток.

HSA линкер по изобретению либо любую конъюгированную с ним молекулу или элемент по изобретению можно также модифицировать, например, галогенированием тирозиновых остатков пептидного компонента. Галогены включают фтор, хлор, бром, йод и астатин. Такие галогенированные агенты можно метить детектируемой меткой, если атом галогена является радиоизотопом, например, таким как ^{18}F , ^{75}Br , ^{77}Br , ^{122}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I , ^{131}I или ^{211}At . Галогенированные агенты по изобретению содержат атом галогена, связанный по меньшей мере с одной аминокислотой и предпочтительно с D-Тир остатками в каждой молекуле. Другие подходящие детектируемые модификации включают связывание других компонентов (например, флуорохрома, такого как флуоресцеин) с лизиновым остатком агента по изобретению или аналога, в частности агента или аналога, имеющего линкер, включающий лизиновые остатки.

Радиоизотопы для введения радиоактивной метки в HSA линкер по изобретению либо любая конъюгированная с ним молекула или элемент включают любой радиоизотоп, который может быть связан ковалентной связью с остатком пептидного компонента агента по изобретению или его аналога. Радиоизотопы можно также выбирать из радиоизотопов, испускающие при расщеплении бета- или гамма-частицы, любые агенты по изобретению можно модифицировать таким образом, чтобы они содержали

хелатирующие группы, которые, например, могут быть связаны ковалентной связью с лизиновым(и) остатком(ами) HSA линкера или конъюгированного с ним пептидного агента. Хелатирующие группы можно затем модифицировать таким образом, чтобы они содержали несколько радиоизотопов, таких как изотопы галлия, индия, технеция, иттербия, рения или таллия (например, ^{125}I , ^{67}Ga , ^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{169}Yb , ^{186}Re).

HSA линкер по изобретению либо любую конъюгированную с ним молекулу или элемент можно модифицировать присоединением радиоизотопа. Предпочтительными радиоизотопами являются такие радиоизотопы с периодом полураспада, соответствующим биологическому периоду полужизни используемого HSA конъюгата или превышающим этот биологический период полужизни. Более предпочтительно, чтобы радиоизотопом являлся радиоизотоп атома галогена (например, радиоизотоп атома фтора, хлора, брома, йода или астатина), еще более предпочтительно ^{75}Br , ^{77}Br , ^{76}Br , ^{122}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I , ^{131}I или ^{211}At .

Агент по изобретению, который включает HSA линкер либо любую конъюгированную с ним молекулу или элемент можно связывать с радиоактивными металлами и применять при радиодиагностической визуализации или в радиотерапии. Предпочтительные радиоизотопы включают также $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{51}Cr , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{111}In , ^{168}Yb , ^{140}La , ^{90}Y , ^{88}Y , ^{153}Sm , ^{156}Ho , ^{165}Dy , ^{64}Cu , ^{97}Ru , ^{103}Ru , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{203}Pb , ^{211}Bi , ^{212}Bi , ^{213}Bi и ^{214}Bi . Выбор металла определяется необходимым терапевтическим или диагностическим применением.

HSA линкер по изобретению либо любую конъюгированную с ним молекулу или элемент можно связывать с металлическим компонентом, получая агент по изобретению, который можно применять в качестве диагностического или терапевтического агента. Детектируемая метка может представлять собой ион тяжелого или редкоземельного металла, такой как Gd^{3+} , Fe^{3+} , Mn^{3+} или Cr^{2+} . Агент по изобретению, который включает HSA линкер, содержащий связанные с ним ионы парамагнитных (парамагнетиков) или суперпарамагнитных металлов, применимы в качестве диагностических агентов в МРТ. Парамагнетики, которые могут связываться с агентами по изобретению, включают, но без ограничения, хром(III), марганец(II), железо(II), железо(III), кобальт(II), никель(II), медь(II), празеодим(III), неодим(III), самарий(III), гадолиний(III), тербий(III), диспрозий(III), гольмий(III), эрбий(III) и иттербий(III).

Хелатирующие группы могут применяться для непрямого связывания детектируемых меток или других молекул с HSA линкером по изобретению или с конъюгированным с ним агентом. Хелатирующие группы могут связывать агенты по изобретению с радиометками, такими как бифункциональный устойчивый хелатирующий агент (комплексобразователь), или с одной или более реакционноспособных концевых или внутренних аминокислотных групп. HSA линкер по изобретению либо любая конъюгированная с ним молекула или элемент может связываться с помощью изотиоцианат- β -Ala или соответствующего не- α -аминокислотного линкера, который предупреждает расщепление (деградацию) по Эдману. Примеры хелатирующих агентов, известных в уровне техники, включают, например, иминокарбоксильные и полиаминополикарбоксильные реакционноспособные группы, диэтилентриаминпентауксусную кислоту (DTPA) и 1,4,7,10-тетраазациклодекан-1,4,7,10-тетрауксусную кислоту (DOTA).

HSA линкер по изобретению в процессе рекомбинантной экспрессии можно связывать с пептидной детектируемой меткой или диагностическим агентом. Пептиды и белки, которые можно применять в качестве детектируемой метки с HSA линкером, включают, но без ограничения, флуоресцентные белки, биоломинесцентные белки и эпитопные тэги (метки), все они подробнее обсуждаются ниже. Одну или более этих детектируемых меток можно также включать в HSA линкер по изобретению, который также включает терапевтический, цитотоксический или цитостатический агент.

Флуоресцентные белки, или флуорохромы, такие как зеленый флуоресцентный белок (GFP, SEQ ID NO: 47), улучшенный GFP (eGFP), желтый флуоресцентный белок (SEQ ID NO: 48, YFP), циановый (голубой) флуоресцентный белок (SEQ ID NO: 49, CFP) и флуоресцентный белок красный (SEQ ID NO: 50, RFP или DsRed) можно использовать в качестве детектируемой метки, соединенной с HSA линкером по изобретению. Флуоресцентные белки можно рекомбинантно экспрессировать в клетке (например, клетке крови, такой как лимфоцит) после трансфекции или трансдукции клетки экспрессирующим вектором, который кодирует нуклеотидную последовательность флуоресцентного белка. После экспозиции флуоресцентного белка при стимулирующей частоте световой волны (свете определенной длины волны) флуоресцентный белок испускает свет низкой, средней или высокой интенсивности, который можно наблюдать под микроскопом или с помощью оптического визуализирующего устройства. Типичные флуоресцентные белки, пригодные для применения в качестве диагностической последовательности в агентах по изобретению, описаны, например, в патентах США № 7417131 и 7413874, каждый из них вводится в данное описание в качестве ссылки.

Биоломинесцентные белки также можно использовать в качестве детектируемой метки, введенной в HSA линкер по изобретению. Биоломинесцентные белки, такие как люцифераза (например, люцифераза светляков (SEQ ID NO: 51), люцифераза коралла *Renilla reniformis* (SEQ ID NO: 52) и люцифераза грибов *Omphalotus olearius*) и экворин (aequorin, белок медуз), испускают свет при химической реакции с субстратом (например, люциферин и коэлюцентерином). В одном варианте изобретения вектор, кодирующий ген люциферазы, позволяет *in vivo*, *in vitro* или *ex vivo* детектировать клетки (например, клетки

крови, такие как лимфоциты), трансдуцированные или трансфицированные методами по изобретению. Типичные биолюминесцентные белки, применимые в качестве диагностической последовательности по изобретению и методы их применения описаны, например, в патентах США № 5292658, 5670356, 6171809 и 7183092, каждый из которых вводится в данное описание в качестве ссылки.

Эпитопные метки (тэги) представляют собой короткие аминокислотные последовательности, имеющие протяженность, например, 5-20 аминокислотных остатков, которые можно включать в HSA линкер по изобретению в качестве детектируемой метки, чтобы содействовать обнаружению HSA линкера, экспрессированного в клетке, секретируемого клеткой или связанного с клеткой-мишенью. Агент по изобретению, который включает эпитопную метку в качестве диагностической последовательности, можно обнаружить посредством его взаимодействия с антителом, фрагментом антитела или другой связывающей молекулой, специфической к эпитопной метке. Нуклеотидные последовательности, кодирующие эпитопную метку, получают либо клонированием соответствующих участков природных генов, либо синтезом полинуклеотида, который кодирует эпитопную метку. Антитело, фрагмент антитела или другая связывающая молекула, которые связывают эпитопную метку, могут непосредственно включать эпитопную метку (например, флуорохром, радиометку, тяжелый металл или фермент, такой как пероксидаза хрена) или сами служат в качестве мишени для вторичного антитела, фрагмента антитела или другой связывающей молекулы, которая включает такую метку. Типичные эпитопные метки, которые можно использовать в качестве диагностической последовательности, включают с-мус (SEQ ID NO: 33), гематглютининовую (HA, SEQ ID NO: 34) и гистидиновую метку (His-6, SEQ ID NO: 35). Кроме того, флуоресцентные (например, GFP) и биолюминесцентные белки могут также служить в качестве эпитопных меток, так как антитела, фрагменты антител и другие связывающие молекулы для обнаружения этих белков являются доступными (выпускаются промышленно).

In vivo, in vitro или ex vivo обнаружение, визуализацию HSA линкера по изобретению или слежение за HSA линкером по изобретению, который включает диагностическую последовательность (например, флуоресцентный белок, биолюминесцентный белок или эпитопную метку), или обнаружение, визуализацию любой клетки или слежение за любой клеткой, экспрессирующей HSA линкер или связанной с HSA линкером, можно осуществлять с помощью микроскопа, проточного цитометра, люминометра или другого прибора для оптической визуализации, такого как IVIS® Imaging System (Caliper LifeSciences, Hopkinton, MA).

Терапевтические или цитотоксические агенты, связанные с HSA линкером по изобретению.

HSA линкер по изобретению либо любая конъюгированная с ним молекула или элемент может связываться с любым известным цитотоксическим или терапевтическим элементом с образованием агента по изобретению, который можно вводить для лечения, ингибирования, ослабления или облегчения заболевания. Примеры включают, но без ограничения, противоопухолевые агенты, такие как активин, акларубин, акодазола гидрохлорид; акронин; адозелезин; адриамицин; алдеслейкин; алтретамин; амбомицин; аметантрона ацетат; аминоклутетимид; амсакрин; анастрозол; антрамицин; аспарагиназа; асперлин; азацитидин; азетеп; азотомидин; батимастат; бензодепа; бикалутамид; бисантрена гидрохлорид; биснафида димезилат; бизелезин; блеомицина сульфат; бреквинар натрия; бропиримин; бусульфид; кактиномицин; калустерон; камптотецин; карацимид; карбетимер; карбоплатин; кармустин; карубицина гидрохлорид; карзелезин; цедефингол; хлорамбуцил; циролемицин; цисплатин; кладрибин; комбретестатин A-4; криснатола мезилат; циклофосфамид; цитарабин; дакарбазин; DACA (N-[2-(диметиламино)этилакридин-4-карбоксамид]; дактиномицин; даунорубицина гидрохлорид; дауномицин; децитабин; дексормеплатин; дезагуанин; дезагуанина мезилат; диазиквон; доцетаксел; доласатины; доксорубин; доксорубицина гидрохлорид; дролоксифен; дролоксифена цитрат; дромостанолон пропионат; дуазомицин; эдотрексат; эфлорнитина гидрохлорид; эллиптицин; элсамитруцин; энлоплатин; энпрома; эпипропидин; эпирубицина гидрохлорид; эрбулозол; эзрубицина гидрохлорид; эстрамустин; эстрамустина фосфат (динатриевая соль); этанидазол; этиодизированное масло I 131; этопозид; этопозид фосфат; этоприн; фадрозол гидрохлорид; фазарабин; фенретинид; флоксурин; флударабина фосфат; флуорурацил; 5-FdUMP; флуороцитабин; фоскидон; фостриecin натрия; гемцитабин; гемцитабина гидрохлорид; золото Au 198; гомокамптотецин; гидроксимочевина; идарубицина гидрохлорид; ифосфамид; илмофозин; интерферон альфа-2a; интерферон альфа-2b; интерферон альфа-n1; интерферон альфа-n3; интерферон бета-1a; интерферон гамма-1b; ипроплатин; иринотекана гидрохлорид; лантеотид ацетат; летрозол; лейпролида ацетат; лиарозола гидрохлорид; лометрексол натрия; ломустин; лозоксантрона гидрохлорид; мазопрокол; майтанзин; мехлоретамин гидрохлорид; мегестрола ацетат, меленгестрола ацетат, меногарил, меркаптопурин, метотрексат, метотрексат натрия, метоприн, метуредеп, митиндомид, митокарцин, митокромин, митогиллин, митомалцин, митомидин, митоспер, митотан, митоксантрона гидрохлорид, микофенольная кислота, нокадазол, ногаламицин, ормеплатин, оксисуран, паклитаксел, пэгаспаргаза, пелиомицин, пентамустин, пеплоидина сульфат, перфосфамид, пипоброман, пипосульфид, пироксантрона гидрохлорид, пликамицин, племестан, порфирин натрия, порфириомицин, преднимустин, прокарабина гидрохлорид, пуромидин, пуромидина гидрохлорид, пиразофурин, ризоксин, ризоксин D, рибоприн, роглетимид, сафингол, сафингола гидрохлорид, семустин, симтразен, спарфосат натрия, спарсомицин, спирогермания гидрохлорид, спиромустин, спироплатин, стрептонигрин, стрептозоцин, строн-

ция Sr 89 хлорид, сулофенур, тализомицин, таксан, таксоид, текогалан натрия, тегафур, телоксантрона гидрохлорид, темопорфин, тенипозид, тероксирон, тестолактон, тиамиприн, тиогуанин, тиотепа, тимитак, тиазофурин, тирапазамин, томудекс, TOP53, топотекана гидрохлорид, торемифена цитрат, трестолона ацетат, трицирибина фосфат, триметрексат, триметрексата глюкуронат, трипторелин, тубулозола гидрохлорид, урацил мустард, уредепа, вапреотид, вертепорфин, винбластин, винбластина сульфат, винкристин, винкристина сульфат, виндезин, виндезина сульфат, винепидина сульфат, винглицината сульфат, винлейрозина сульфат, винорелбина тартрат, винрозицина сульфат, винзолицина сульфат, ворозол, зениплатин, зиностатин, зорубицина гидрохлорид, 3-хлордезоксаденозин, 2'-дезоксиформицин, 9-аминокамптотецин, ралтитрексед, N-пропаргил-5,8-дидеазафолиевая кислота, 2-хлор-2'-арабинофтор-2'-дезоксаденозин, 2-хлор-2'-дезоксаденозин, анизомицин, трихостатин А, hPRL-G129R, CEP-751, линомид, сернистый иприт, азотистый иприт (мехлорэтамин), циклофосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, ифосфамид, бусульфан, N-метил-нитрозомочевина (MNU), N,N'-бис-(2-хлорэтил)-N-нитрозомочевина (BCNU), N-(2-хлорэтил)-N'-циклогексил-N-нитрозомочевина (CCNU), N-(2-хлорэтил)-N'-(транс-4-метилциклогексил)-N-нитрозомочевина (MeCCNU), N-(2-хлорэтил)-N'-(диэтил)этилфосфонат-N-нитрозомочевина (фотемустин), стрептозотозин, диакарбазин (DTIC), митозоломид, темозоломид, тиотепа, митомицин С, AZQ, адозелезин, цисплатин, карбоплатин, ормаплатин, оксалиплатин, CI-973, DWA 2114R, JM216, JM335, бис-(платина), томудекс, азацитидин, цитарабин, гемцитабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, гипоксантин, тенипозид, 9-аминокамптотецин, топотекан, CPT-11, доксорубицин, дауномицин; эпирубицин; дарубицин; митоксантрон; лозоксантрон; дактиномицин (актиномицин D); амсакрин; пиразолоакридин; полностью трансретинол; 14-гидроксиретроретинол; полностью транс-ретиноевая кислота; N-(4-гидроксифенил)ретинамид; 13-цис-ретиноевая кислота; 3-метил TTNEB; 9-цис-ретиноевая кислота; флударабин (2-F-ага-AMP) или 2-хлордезоксаденозин (2-Cda).

Другие терапевтические соединения включают, но без ограничения, 20- μ l-1,25 дигидроксивитамины D3; 5-этилиурацил; абиратерон; акларубицин; ацилфульвен; адаципенол; адозелезин; альдеслейкин; антагонисты ALL-TK; альтретамин; амбамустин; амидокс; амифостин; аминолевулиновую кислоту; амрубицин; амсакрин; анагрелид; анастрозол; андрографолид; ингибиторы ангиогенеза; антагонист D; антагонист G; антареликс; антидорсализующий морфогенетический белок-1; антиандроген, карцинома простаты; антиэстроген; антиэстроген; антисмысловые олигонуклеотиды; афидиколина глицинат; модуляторы генов апоптоза; регуляторы апоптоза; апуриновую кислоту; ага-CDP-DL-PTBA; аргининдеаминазу; азулакрин; атаместан; атримустин; аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азастерон; азатоксин; азатиридин; производные баккатина III; баланол; батимустат; антагонисты BCR/ABL; бензохлорины; бензоилстауроспорин; производные бета-лактамов; бета-алетин; бетакламицин В; бетулиновую кислоту; ингибитор bFGF; бикалутамид; бисантрен; бисазиридинилспермин; биснафид; бистратен А; бизелезин; брелфат; блеомицин А2; блеомицин В2; бропиримин; будотитан; бутионин сульфоксимины; кальципотриол; кальфостин С; производные камптотецина (например, 10-гидрокси-камптотецин); канарипокс IL-2; капецитабин; карбоксамид-аминотриазол; карбоксамидотриазол; CaRest M3; CARN 700; ингибитор из хрящевой ткани; карзелезин; ингибиторы калсеинкиназы (ICOS); кастаноспермин; цекропин В; цетрореликс; хлорины; хлорхиноксалина сульфонамид; цикапрост; цис-порфирин; кладрибин; аналоги кломифена; клотримазол; коллимустин А; коллимустин В; комбрестатин А4; аналог комбрестатина; конагенин; крамбесцидин 816; криснатол; криптофицин 8; производные криптофицина А; курацин А; циклопентантрахиноны; циклоплатам; ципемидин; цитарабина октофат; цитолитический фактор; цитостатин; дакликсимаб; децитабин; дегидродидемнин В; 2'-дезоксиформицин (DCF); деслорелин; дексифосфамид; дексразоксан; дексверапамил; диазиковон; дидемин В; дидокс; диэтилнорспермин; дигидро-5-азацидин; дигидротаксол, 9-; диоксамицин; дифенилспиромустин; дискодермолид; докозанол; доласетрон; доксифлуридин; дролоксифен; дронабинол; дуокармицин SA; эбселен; экомустин; эдельфозин; эдреколомаб; эфлорнитин; элемен; эмитефур; эпирубицин; эпотилоны (А, R=H; В, R=Me); эпителины; эпирестид; аналог эстрамустина; агонисты эстрогена; антагонисты эстрогена; этанидазол; этопозид; этопозид 4'-фосфат (этопозид); экземестан; фадрозол; фазарабин; фенретидин; филгастим; финастерид; флелезастин; флуастерон; флударабин; фтородаунорубицина гидрохлорид; форфенимекс; форместан; фостриецин; фотемустин; гадолиния тексафурин; галлия нитрат; галоцитабин; ганиреликс; ингибиторы желатиназы; гемцитабин; ингибиторы глутатиона; гепсульфам; герегулин; гексаметилен бисацетамид; гомогаррингтонин (ННТ); гиперицин; ибандроновую кислоту; идарубицин; идоксифен; идрамантон; илмофозин; иломастат; имидазоакридоны; имиквимод; иммуностимулирующие пептиды; ингибитор рецептора инсулиноподобного фактора роста-1; агонисты интерферона; интерфероны; интерлейкины; иобенгуан; йоддоксорубицин; ипомеанол 4-; иринотекан; ироплакт; ирсогландин; изобенгазол; изогомогаликондрин В; итасетрон; жасплакинолид; кахалалид F; ламелларина-N триацетат; ланреотид; леинамицин; ленограстин; лентинана сульфат; лептолстатин; летрозол; лейкоз-ингибирующий фактор; лейкоцитарный альфа-интерферон; лейпролид + эстроген + прогестерон; лейпрорелин; левамизол; лиарозол; линейный полиаминный аналог; липофильный дисахарид-пептид; липофильные соединения платины; лиссоклинамид 7; лобаплатин; ломбрицин; лометрексол; лонидамин; лозоксантрон; ловастатин; локсорибин; лурто-текан; лютеция тексафурин; лизофиллин; литические пептиды; майтанзин; манностатин А; маримастат; мазопрокол; маспин; ингибиторы матрилизина; ингибиторы матриксных металлопротеиназ; меногарил;

мербарон; метерелин; метиониназу; метоклопрамид; ингибитор MIF; мифепристон; милтефозин; мири-мостин; mismatched двухцепочечную РНК (с мисматчами); митрацин; митогуазон; митолакол; аналоги митомицина; митонафид; митотоксин фактор роста фибробластов-сапорин; митоксантрон; мофаротен; молграмостин; моноклональное антитело, человеческий хорионный гонадотропин; монофосфориллипид A+sk клеточной стенки миобактерий; мопидамол; ингибитор гена множественной лекарственной устойчивости; терапию множественным опухолевым супрессором-1; противораковый агент мустин; микапепроксид В; экстракт микобактериальных клеточных стенок; мириапорон; N-ацетилдиналин; N-замещенные бензамидины; нафарелин; нагрестип; налоксон + пентазоцин; напавин; нафтерпин; нартогратим; недаплатин; неморубицин; неридроновую кислоту; нейтральную эндопептидазу; нилутамид; низамицин; модуляторы оксида азота; нитроксидный антиоксидант; нитруллин; 06-бензилгуанин; октреотид, окиценон, олигонуклеотиды, онапристон, ондансетрон, орацин, пероральный индуктор цитокинов, ормаплатин, осатерон, оксалиплатин, оксауномицин, аналоги паклитаксела, производные паклитаксела, палауамин, пальмитоилтризоксим, памидроновую кислоту, панакситриол, паномифен, парабацин, пазеллиптин, пегаспаргазу, пелдезин, пентозана полисульфат, натриевую соль, пентостатин, пентрозол, перфлуброн, перфосфамид, периллиловый спирт, феназиномицин, фенилацетат, ингибиторы фосфатаз, пицибанил, пилокарпина гидрохлорид, пирарубицин, плацетин А, плацетин В, ингибитор активатора плазминогена, комплексы платины, соединения платины, комплекс платина-триамин, подофиллотоксин, порфирмер натрия, порфирамицин, пропилен бис-акридон, простагландин J2, ингибиторы протеасомы, иммуномодулятор на основе белка А, ингибиторы протеинкиназы С, микроалгал, ингибиторы протеинтирозинфосфатазы, ингибиторы пуринов-нуклеозидфосфориллазы, пурпурины, пиразолоакридин, конъюгат пиродоксилированного гемоглобина с полиоксиэтиленом, антагонисты gaI, ралтитрексед, рамосетрон, ингибиторы gas фарнезилпротеинтрансферазы, ингибиторы gas, ингибитор gas-GAP, деметилованный ретеллиптин, рения Re 186 этидронат, ризоксин, рибозимы, RII ретинамид, роглетимид, рохитукин, ромуртид, роквинимекс, робугинон B1, робуксил, сафингол, саинтопин, SarCNU, саркофитол А, сарграмостим, миметики Sdi I, семустин, (senescence derived) ингибитор старения 1, смысловые олигонуклеотиды, ингибиторы сигнальной трансдукции, модуляторы сигнальной трансдукции, одноцепочечный антигенсвязывающий белок, сизофиран, собузоксан, борокаптат натрия, фенилацетат натрия, солверол, соматомединсвязывающий белок, сонермин, спарфосовую кислоту, спикамицин D, спирумустин, спленоентин, спонгистатин 1, скваламин, ингибитор стволовых клеток, ингибиторы деления стволовых клеток, стипиамид, ингибиторы стромелизина, сульфонизин, антагонист суперактивного вазоактивного кишечного пептида, сурадисту, сурамин, сваинсонин, синтетические гликозаминогликаны, таллимустин, тамоксифена метйодид, тауромустин, тазаротен, текогалан натрия, тегафур, теллурапирилий, ингибиторы теломераз, темопорфин, темозоломид, тенипозид, тетрахлордекаоксид, тетразомин, талибластин, талидомид, тиокоралин, тромбопоэтин, миметик тромбопоэтина, тималфазин, агонист рецептора тимопоэтина, тимотринан, тиреоид-стимулирующий гормон, этилэтиопурпурин олова, тирапазамин, титаноцендихлорид, топотекан, топсентин, торемифен, фактор тотипотентных стволовых клеток, ингибиторы трансляции, третиноин, триацетилюридин, трицирибин, триметрекат, трипторелин, трописетрон, торустерид; ингибиторы тирозинкиназ; тирфостины; ингибиторы UBC; убенимекс; фактор, ингибирующий рост уrogenитального синуса; антагонисты урокиназных рецепторов; вапреотид; вариолин В; векторную систему, эритроцит-генную терапию; веларезол; верамин; вердины; вертепорфин; винорельбин; винксалтин; ви-таксин; ворозол; занотерон; зениплатин; зиласкорб и зинастатин стимуламер.

HSA линкерные агенты по изобретению могут включать также сайт-специфически конъюгированные молекулы и элементы. Сайт-специфическая конъюгация способствует контролируемому стехиометрическому связыванию со специфическими остатками в HSA линкере цитотоксических, иммуномодулирующих или цитостатических агентов, включая, например, тубулинсодержащие агенты, связывающие малых бороздок ДНК, ингибиторы репликации ДНК, алкилирующие агенты, антрациклины, антибиотики, антифолаты, антиметаболиты, сенсibilизаторы химиотерапии или лучевой терапии, дуокармицины, этопозиды, фторированные пиримидины, ионофоры, лекситропсины, нитрозоомочевины, платинолы, пуриновые антиметаболиты, пурамицины, стероиды, таксаны, ингибиторы топоизомераз и алкалоиды вина-ка или любые другие молекулы или элементы по данному описанию.

Методы конъюгации терапевтических агентов с белками и, в частности, с антителами, общеизвестны (например, Arnon et al., "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy", in Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy (Reisfeld et al., eds., Alan R. Liss, Inc., 1985); Hellstrom et al., "Antibodies For Drug Delivery", in Controlled Drug Delivery (Robinson et al., eds., Marcel Dekker, Inc., 2nd ed. 1987); Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review", in Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications (Pinchera et al., eds., 1985); "Analysis, Results, and Future Prospective of the Therapeutic Use of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy", in Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy (Baldwin et al., eds., Academic Press, 1985); Thorpe et al., Immunol Rev. 62: 119-58 (1982) и Doronina et al., "Development of potent monoclonal antibody auristatin conjugates for cancer therapy", Nature Biotech. 21: (7) 778-784 (2003)). См. также, например, международную опубликованную заявку PCT WO89/12624.

HSA линкер по изобретению либо любая конъюгированная с ним молекула или элемент может также связываться с литическим пептидом с образованием агента по изобретению. Такие литические пептиды индуцируют клеточную смерть и включают, но без ограничения, стрептолизин О; стохастический токсин; фаллолизин; альфа-токсин стафилококка; голотурин А; дегитонин; мелиттин; лизоцитин; кардиотоксин; и токсин *cerebratulus* А (Kem et al., J. Biol. Chem. 253(16): 5752-5757, 1978). Агент по изобретению может образовываться конъюгацией HSA линкера по изобретению либо любой конъюгированной с ним молекулы или элементы (например, конъюгатов антитела или фрагментов антитела) с синтетическим пептидом, который имеет некоторую общую гомологию или некоторые химические характеристики, общие с любыми природными "пептид-лизинами"; такие характеристики включают, но без ограничения, линейность, положительный заряд, амфипатичность и образование альфа-спиральных структур в гидрофобной среде (Leuschner et al., Biology of Reproduction, 73: 860-865, 2005). HSA линкер по изобретению либо любая конъюгированная с ним молекула или элемент может также связываться с агентом, который индуцирует комплемент-опосредованный лизис клеток, например, таким как субъединица иммуноглобулина F_c. HSA линкер по изобретению либо любая конъюгированная с ним молекула или элемент может также связываться с любым членом семейства ферментов фосфолипаз (включая фосфолипазу А, фосфолипазу В, фосфолипазу С или фосфолипазу D) или с его каталитически активной субъединицей.

HSA линкер по изобретению либо любая конъюгированная с ним молекула или элемент может также связываться с радиоактивным агентом с образованием агента, который можно использовать для детекции или в терапии. Радиоактивные агенты, которые можно использовать, включают, но без ограничения, фибриноген ¹²⁵I; флуidezоксиглюкозу ¹⁸F; флуородопу ¹⁸F; инсулин ¹²⁵I; инсулин ¹³¹I; лобенгуан ¹²³I; йодипамид натрия ¹³¹I; йодоантипирин ¹³¹I; йодохолестерин ¹³¹I; йодогиппурат натрия ¹²³I; йодогиппурат натрия ¹²⁵I; йодогиппурат натрия ¹³¹I; йодопирацет ¹²⁵I; йодопирацет ¹³¹I; лофетамин гидрохлорид ¹²³I; лометин ¹²⁵I; лометин ¹³¹I; иоталамат натрия ¹²⁵I; иоталамат натрия ¹³¹I; тирозин ¹³¹I; лиотиронин ¹²⁵I; лиотиронин ¹³¹I; меризопрора ацетат ¹⁹⁷Hg; меризопрора ацетат ²⁰³Hg; меризопрор I ¹⁹⁷Hg; селенометионин ⁷⁵Se; технеций ^{99m}Tc коллоидный трисульфид сурьмы; технеций ^{99m}Tc бицизат; технеций ^{99m}Tc дизофенин; технеций ^{99m}Tc этидронат; технеций ^{99m}Tc экзаметазим; технеций ^{99m}Tc фурифозим; технеций ^{99m}Tc глюцептат; технеция ^{99m}Tc лидофенин; технеций ^{99m}Tc меброфенин; технеций ^{99m}Tc медронат; технеций ^{99m}Tc медронат динарий; технеций ^{99m}Tc мертиатид; технеций ^{99m}Tc оксидронат; технеций ^{99m}Tc пентетат; технеций ^{99m}Tc пентетат кальций тринатрий; технеций ^{99m}Tc сестамиби; технеций ^{99m}Tc сибороксим; технеций ^{99m}Tc; сукцимер; технеций ^{99m}Tc коллоидную серу; технеций ^{99m}Tc тебороксим; технеций ^{99m}Tc тетрофосмин; технеций ^{99m}Tc тиатид; тироксин ¹²⁵I; тироксин ¹³¹I; толповидон ¹³¹I; триолеин ¹²⁵I или трилеин ¹³¹I.

Кроме того, радиоизотоп может сайт-специфически связываться с HSA линкером или с конъюгатом HSA линкера. Соответствующие реакционноспособные группы можно использовать для конъюгации с сайт-специфическими бифункциональными хелатирующими агентами для меченых радиоизотопами, включая ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ^{99m}Tc, ¹¹¹In, ⁶⁴Cu, ⁶⁷Cu, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁷⁷Lu, ⁹⁰Y, ⁷⁷As, ⁷²As, ⁸⁶Y, ⁸⁹Zr, ²¹¹At, ²¹²Bi, ²¹³Bi или ²²⁵Ac.

Терапевтические или цитотоксические агенты, включенные в HSA линкер или в конъюгат HSA линкера или связанные с ним, могут, помимо этого, включать, например, противораковые дополнительные потенцирующие агенты, включая, но без ограничения, трициклические антидепрессанты (например, имипрамин, дезипрамин, амитриптилин, кломипрамин, тримипрамин, доксефин, нортриптилин, протриптилин, амоксапин и мапротилин); нетрициклические антидепрессанты (например, сертралин, тразодон и циталопрам); антагонисты Ca²⁺ (например, верапамил, нифедипин, нитрендипин и кароверин); ингибиторы кальмодулина (например, прениламин, трифторперазин и кломипрамин); амфотерицин В; аналоги трипаранола (например, тамоксифен); лекарства против аритмии (например, квинидин); гипотензивные лекарства (например, резерпин); вещества, уменьшающие содержание тиолов (истощающие тиол) (например, бутионин и сульфоксимин); и агенты, снижающие множественную лекарственную устойчивость (резистентность), такие как кремафор EL.

Агент по изобретению, который включает HSA линкер или любую конъюгированную с ним молекулу или элемент, можно также связывать или вводить совместно с цитокинами (например, с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, интерфероном-альфа или фактором некроза опухоли-альфа). HSA линкер по изобретению или любую конъюгированную с ним молекулу или элемент можно также связывать с антиметаболическим агентом. Антиметаболические агенты включают, но без ограничения, следующие соединения и их производные: азатиоприн, кладрибин, цитарабин, дакарбазин, флударабина фосфат, генцитабина хлоргидрат, меркаптопурин, метотрексат, митобронитол, митотан, прогуанила хлоргидрат, пирометамин, ралтитрексед, триметрексата глюкуронат, уретан, винбластин сульфат, винкристана сульфат и т.д. Более предпочтительно HSA линкер или конъюгат по изобретению может также связываться с антиметаболитом типа фолиевой кислоты, агентами класса, который включает, например, метотрексат, прогуанила хлоргидрат, пириметамин, трометамин или триметрексата глюкуронат, или производные этих соединений. HSA линкер по изобретению либо любая конъюгированная с ним молекула или элемент может также быть связана с противоопухолевыми агентами семейства антрацик-

линов, включая, но без ограничения, акларубицина хлоргидрат, даунорубицина хлоргидрат, доксорубицина хлоргидрат, эпирубицина хлоргидрат, идарубицина хлоргидрат, пирарубицин или зорубицина хлоргидрат, камптотецин или его производные или родственные соединения, такие как 10,11 метилendioксикамптотецин, или член семейства майтанзиноидов, которое включает ряд родственных по структуре соединений, например, ансамитоцин РЗ, майтанзин, 2'-N-деметилмайтанбутин и майтанбициклонол.

HSA линкер по изобретению либо любую конъюгированную с ним молекулу или элемент можно также непосредственно связывать с цитотоксическим или терапевтическим агентом общеизвестными химическими методами или связывать опосредованно с цитотоксическим или терапевтическим агентом через не прямое связывание. Например, HSA линкер может связываться с хелатирующей группой, соединенной с цитотоксическим или терапевтическим агентом. Хелатирующие группы включают, но без ограничения, иминокарбоксильные или полиаминополикарбоксильные реакционноспособные группы, диэтиленetriаминпентауксусную кислоту (DTPA) и 1,4,7,10-тетраазаацетоклодекан-1,4,7,10-тетрауксусную кислоту (DOTA). Общие методы описаны, например, в Liu et al., *Bioconjugate Chem.* 12(4): 653, 2001, Cheng et al., международная патентная заявка WO 89/12631, Kieffer et al., международная патентная заявка WO 93/12112, Albert et al., патент США № 5753627 и международная патентная заявка WO 91/01144 (все они вводятся в данное описание в качестве ссылки).

Агент по изобретению, который включает HSA линкер, одну или более связывающих элементов (в присутствии или в отсутствие промежуточных связывающих полипептидных коннекторов по данному описанию) и терапевтический или цитотоксический агент, может быть специфически нацелен с помощью связывающего элемента (например, антитела, фрагмента антитела или рецептора/лиганда) на клетку или ткань, что делает возможной селективную деструкцию клетки- или ткани-мишени, на которую нацелен связывающий элемент. Например, агент по изобретению можно использовать, чтобы нацелить на раковую клетку и разрушить раковую клетку легкого, молочной железы, предстательной железы и толстой кишки, чтобы предупредить, стабилизировать, ингибировать прогрессирование или лечить раковые заболевания в этих органах, если агент включает связывающий элемент, который специфически связывается с раковыми клетками в этих органах. Также, например, агенты по изобретению можно использовать, чтобы нацелить на и разрушить клетки сосудистой системы, головного мозга, печени, почки, сердца, предстательной железы, прямой кишки, носоглотки, ротовой части глотки, гортани, бронхов и кожи, с целью предупредить, стабилизировать, ингибировать прогрессирование или лечить возрастные, вызванные курением или аутоиммунные заболевания или состояния, связанные с этими органами, путем нацеливания, в случае аутоиммунного заболевания, на аутореактивные Т-клетки (например, связыванием с рецептором фактора некроза опухолей 2 (TNFR2), присутствующим на аутореактивных Т-клетках или выступая в качестве агониста этого рецептора).

При рекомбинантной экспрессии HSA линкер по изобретению может связываться с цитотоксическим полипептидом. Цитотоксические полипептиды при контакте их с клеткой-мишенью (например, раковой клеткой) оказывают на клетку цитотоксический или цитотоксический эффект. Например, цитотоксический полипептид, связанный с HSA линкером по изобретению, при связывании клетки-мишени может индуцировать события в клетке-мишени, которые ведут к клеточной гибели, например, за счет апоптоза, некроза или старения. Или же цитотоксический полипептид, связанный с HSA линкером по изобретению, может препятствовать нормальной клеточной биологической активности или ингибировать нормальную клеточную биологическую активность, такую как деление, метаболизм и рост, или патологическую клеточную биологическую активность, такую как метастаз.

Например, HSA линкер по изобретению, связанный с каспазой 3, связывает клетку-мишень (например, раковую клетку) и подвергает эндоцитозу. После интернализации клеткой-мишенью участок каспазы в конъюгате HSA линкера может инициировать проапоптотический каспазный каскад, в конечном счете приводящий к апоптозу клетки-мишени.

В предпочтительном варианте изобретения HSA линкер по изобретению включает цитотоксический полипептид, способный убивать раковую клетку (киллинг). В другом варианте изобретения цитотоксический полипептид ингибирует рост или метастаз раковой клетки. Цитотоксический полипептид, связанный с HSA линкером по изобретению, можно использовать также для киллинга или ингибирования роста клеток, ассоциированных с ростом, необходимых для роста или благотворно действующих на рост раковых клеток, таких как эндотелиальные клетки, которые образуют кровеносные сосуды, пронизывающие солидные опухоли.

В одном варианте изобретения HSA линкер по изобретению может включать два или более цитотоксических полипептида с тем, чтобы модулировать (например, повысить) специфичность, интенсивность или продолжительность цитотоксического или цитостатического действия на клетку-мишень (например, раковую клетку).

В другом варианте изобретения HSA линкер по изобретению связывается с активируемой формой цитотоксического полипептида (например, биологически неактивным проагентом, который способен активироваться при расщеплении ферментом или лекарством). В данном варианте изобретения экспозиция (например, *in vivo*) цитотоксического полипептидного проагента с ферментом или лекарством, способным расщеплять цитотоксический полипептид, делает цитотоксический полипептид биологически

активным (например, цитотоксическим или цитостатическим). Примером биологически инактивного цитотоксического полипептида, который можно превратить в биологически активную форму для применения с HSA линкером по изобретению, является прокаспаза (например, прокаспаза 8 или 3). Например, домен прокаспазы 8 HSA линкера по изобретению можно отщеплять с помощью TRAIL FasL после интернализации клеткой-мишенью (например, раковой клеткой). После отщепления биологически активная каспаза 8 может промотировать апоптоз клетки-мишени.

В одном варианте изобретения цитотоксический полипептид, связанный с HSA линкером по изобретению, может включать полноразмерный пептид, полипептид или белок или его биологически активный фрагмент (например, "домен смерти", death domain, DD), заведомо имеющий цитотоксические или цитостатические свойства. Пептиды, полипептиды или белки с цитотоксическими или цитостатическими свойствами, можно изменять (например, с помощью аминокислотных замен, мутаций, усечения (процессирования) или добавления), чтобы способствовать включению цитотоксической последовательности в агент по изобретению. Желательные изменения включают, например, изменения в аминокислотной последовательности, которые способствуют экспрессии белка, продолжительности жизни белка, секреции белка из клетки и токсичности его по отношению к клетке-мишени.

Изобретение включает также нуклеотидную молекулу, кодирующую цитотоксический полипептид в виде слитого белка с HSA линкером по изобретению, необязательно включающим связывающие элементы и полипептидные коннекторы.

Нуклеотидная молекула по изобретению может быть включена в вектор (например, экспрессирующий вектор) таким образом, что после экспрессии HSA линкера по изобретению в клетке, трансфицированной или трансдуцированной вектором, цитотоксический полипептид, HSA линкер и связывающие элементы, при их наличии, функционально связаны (например, слиты, образуют непрерывную цепь (непрерывно соединены) или связаны друг с другом). Примеры пептидов, полипептидов и белков, которые можно применять в качестве цитотоксических полипептидов по настоящему изобретению, включают, но без ограничения, апоптоз-индуцирующие белки, такие как цитохром c (SEQ ID NO: 39); каспазы (например, каспаза 3 (SEQ ID NO: 36) и каспаза 8 (SEQ ID NO: 37)); прокаспазы, гранзимы (например, гранзимы A и B (SEQ ID NO: 38)); члены семейств фактора некроза опухолей (TNF) и рецепторов TNF, включая TNF-альфа (TNF α ; SEQ ID NO: 40), TNF-бета, Fas (SEQ ID NO: 41) и Fas лиганд; Fas-ассоциированный DD-подобный IL-1 β превращающий фермент (FLICE); TRAIL/APO2L (SEQ ID NO: 45) и TWEAK/APO3L (см., например, опубликованную патентную заявку США № 2005/0187177, вводимую в данное описание в качестве ссылки); проапоптотические члены семейства Bcl-2, включая Bax (SEQ ID NO: 46), Bid, Bik, Bad (SEQ ID NO: 42), Bak и RICK (см., например, опубликованную патентную заявку США № 2004/0224389, вводимую в данное описание в качестве ссылки); белки 1 и 2, индуцирующие апоптоз васкулярных клеток (VAP1 и VAP2; Masuda et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 278: 197-204 (2000)); пиеризин (SEQ ID NO: 44; Watanabe et al., Biochemistry 96: 10608-10613 (1999)); апоптоз-индуцирующий белок (SEQ ID NO: 43; AIP; Murawaka et al., Nature, 8: 298-307 (2001)); прополипептид прокомпонента IL-1 α (см., например, патент США 6191269, вводимый в данное описание в качестве ссылки); апоптин и апоптин-ассоциированные белки, такие как AAP-1 (см., например, европейскую опубликованную патентную заявку № EP 1083224, вводимую в данное описание в качестве ссылки); ангиогенные факторы, такие как эндостатин и ангиостатин; и другие апоптоз-индуцирующие белки, включая такие белки, описанные в следующих международных опубликованных патентных заявках и опубликованных патентных заявках США, каждая из которых вводится в данное описание в качестве ссылки: US 2003/0054994, US 2003/0086919, US 2007/0031423, WO 2004/078112, WO 2007/012430 и WO 2006/0125001 (внеклеточный домен Delta 1 и jagged 1 белков).

Конъюгаты дикого типа HSA линкера.

Настоящее изобретение охватывает также природный дикого типа HSA линкер, аминокислотная и нуклеотидная последовательности которого представлены в SEQ ID NO: 3 и 4 соответственно, участвующий в образовании связывающих, диагностических или терапевтических агентов по изобретению. Во всех вариантах изобретения, использующих HSA линкер с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 3, один или более полипептидных коннекторов, описанных выше, связаны ковалентной связью с амино- и/или карбоксиконцами HSA линкера или с аминокислотным остатком внутри HSA линкерной последовательности с целью содействовать конъюгации одного или более связывающих элементов.

Процессирование (усечение).

Помимо этого, изобретение включает конъюгат, который образуется при использовании усеченного (процессированного) HSA полипептида, который может быть связан с одним или более пептидных коннекторов или с одним или более связывающими элементами. Дикого типа HSA полипептид, не содержащий 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 50, 100, 200 или более аминокислот полноразмерной дикого типа HSA аминокислотной последовательности (т.е. SEQ ID NO: 3), можно связывать с любым из связывающих элементов или с любым диагностическим или терапевтическим агентом по данному описанию. Процессирование (усечение) может происходить по одному или по обоим концам HSA линкера или может включать

делецию внутренних остатков. Усечение более чем одного аминокислотного остатка необязательно должно быть линейным. Примеры дикого типа HSA линкеров по изобретению включают такие линкеры, имеющие в комбинации с одним (одной) или более полипептидных коннекторов или связывающих элементов один или более доменов, выбранных из домена I (SEQ ID NO: 56; остатки 1-197 последовательности SEQ ID NO: 3), домена II (SEQ ID NO: 54; остатки 189-385 последовательности SEQ ID NO: 3) или домена III (SEQ ID NO: 57; остатки 381-585 последовательности SEQ ID NO: 3) или их комбинации, например домены I и II, I и III и II и III.

Сывороточный клиренс конъюгата по изобретению (например, биспецифического HSA-лекарства или радиоизотоп-содержащего агента) можно оптимизировать, тестируя конъюгаты, содержащие усеченный дикого типа HSA линкер, по описанию выше.

Дополнительные модификации HSA линкера.

Далее изобретение включает сайт-специфическую химическую модификацию аминокислотных остатков в полипептиде HSA линкера. Корректно скрученная третичная структура HSA визуализирует некоторые аминокислотные остатки на внешней поверхности белка. Химически реакционноспособные аминокислотные остатки (например, цистеин) можно вводить вместо находящихся (экспонированных) на поверхности остатков, чтобы содействовать сайт-специфической конъюгации диагностического или терапевтического агента.

Изобретение включает также добавление или удаление аспарагинового, серинового или треонинового остатков из HSA линкерной полипептидной последовательности, чтобы изменить гликозилирование этих аминокислотных остатков. Сайты гликозилирования, добавляемые к HSA линкеру, предпочтительно экспонированы на поверхности, как обсуждается в данном описании. Гликозильные или другие углеводные элементы, введенные в HSA линкер, могут конъюгироваться непосредственно с диагностическими, терапевтическими или цитотоксическими агентами.

Конъюгация цистеина (тиола).

Изобретение включает замену экспонированных на поверхности аминокислотных остатков HSA линкера с цистеиновыми остатками на цистеиновые остатки, чтобы содействовать химической конъюгации диагностических, терапевтических или цитотоксических агентов. Цистеиновые остатки, экспонированные на поверхности HSA линкерного полипептида (который сложен в свою нативную третичную структуру), способствуют специфической конъюгации диагностического, терапевтического или цитотоксического агента с группой, реакционноспособной к тиольной группе, такой как малеимидная или галогенацетильная. Нуклеофильная реакционная способность тиольной функциональной группы цистеинового остатка по отношению к малеимидной группе примерно в 1000 раз выше, чем у любой другой аминокислотной функциональной группы аминокислоты в белке, такой как аминогруппа лизинового остатка или N-концевой аминогруппы. Тиол-специфическая функциональная группа в йодацетил- или малеимидсодержащих реагентах может реагировать с аминогруппами, но для этого требуются более высокие значения pH (>9.0) и более продолжительное время реакции (Garman, 1997, *Non-Radioactive Labelling: A Practical Approach*, Academic Press, London). Количество свободных тиольных групп в белке можно оценивать в стандартном анализе с помощью реактива Элмана. В некоторых случаях для получения свободной реакционноспособной тиольной группы требуется восстановление дисульфидных связей таким реагентом, как дитиотреитол (DTT) или селенол (Singh et al., *Anal Biochem.* 304, 147-156 (2002)).

Сайты для замены на цистеин можно идентифицировать анализом поверхностной доступности HSA линкера (например, идентификация сериновых и треониновых остатков как подходящих для замены описана ниже в примере 1). Поверхностную доступность можно выражать как площадь поверхности (например, в квадратных ангстремах), которая может контактировать с молекулой растворителя, например воды. Пространство, занятое водой, аппроксимируют сферой с радиусом 1.4 ангстрем. Программы для расчета поверхностной доступности каждой аминокислоты белка являются легкодоступными или лицензируемыми. Например, кристаллографические программы CCP4 Suite, использующие алгоритмы для расчета поверхностной доступности каждой аминокислоты белка с известными из PCA координатами ("CCP4 Suite Program for Protein Crystallography", *Acta Cryst.* D50, 760-763 (1994), www.ccp4.ac.uk/dist/html/INDEX.html). Доступность растворителя можно оценивать также как свободное программное обеспечение DeepView Swiss PDB Viewer от Swiss Institute of Bioinformatics. Цистеиновые замены в поверхностных (экспонированных на поверхности) сайтах содействуют конъюгации реактивного цистеина с реакционноспособной тиольной группой с диагностическим или терапевтическим агентом.

Гликозилирование.

Помимо этого, изменение сывороточного клиренса можно осуществлять, вводя сайты гликозилирования в HSA линкер. В некоторых вариантах изобретения HSA линкер по изобретению является гликозилированным. Гликозилирование полипептидов обычно является либо N-связанным, либо O-связанным. Выражение "N-связанный" относится к связыванию углеводного фрагмента с боковой цепью аспарагинового остатка. Трипептидные последовательности аспарагин-X-серин и аспарагин-X-треонин, где X обозначает любую аминокислоту, кроме пролина, представляют собой последовательности узнавания для ферментативного связывания углеводного фрагмента с боковой цепью аспарагинового остатка. Та-

ким образом, присутствие этих трипептидных последовательностей в полипептидах создает потенциальный сайт гликозилирования. Выражение "О-связанное гликозилирование" относится к связыванию одного из сахаров, N-ацетилгалактозамина, галактозы или ксилозы с аминокислотой, содержащей гидроксигруппу, чаще всего с серином или треонином, хотя можно также использовать 5-гидроксипролин или 5-гидроксизалин.

Добавление к HSA линкеру или делецию из него сайтов гликозилирования обычно проводят, изменяя аминокислотную последовательность таким образом, чтобы создавалась одна или более вышеописанных трипептидных последовательностей (в случае N-связанных сайтов гликозилирования). Изменение можно также проводить с помощью добавления в последовательность, делеции или замены в последовательности первоначального HSA линкера одного или более сериновых или треониновых остатков (для О-связанных сайтов гликозилирования). Полученные углеводные структуры в HSA можно также использовать для сайт-специфической конъюгации вышеописанных цитотоксических, иммуномодулирующих или цитостатических агентов.

Комбинации HSA линкерных агентов с терапевтическими агентами.

Помимо этого, изобретение предусматривает для применения HSA линкерные агенты по данному описанию с одним или более терапевтическими, цитотоксическими или диагностическими агентами по данному описанию. Например, пациентке, страдающей раком молочной железы, можно вводить HSA линкер, содержащий ErbB2 и ErbB3 scFvs (например, B2B3-1), совместно с доксорубицином, циклофосфамидом и паклитакселом, обычной терапевтической схемой лечения рака молочной железы. Другие биологические и химические агенты, применимые для лечения рака, приводятся в приложении C (Appendix C).

Сочетание HSA линкерных агентов с лучевой терапией и хирургической операцией.

Изобретение предусматривает введение HSA линкерного агента по изобретению до, во время или после лучевой терапии или хирургической операции. Например, пациент, страдающий пролиферативным расстройством (например, раком молочной железы), может получать HSA линкерный агент, самостоятельно или в комбинации с другими терапевтическими, диагностическими или цитотоксическими агентами по данному описанию одновременно с нацеленной лучевой терапией или с хирургическим вмешательством (например, лампэктомией или мастэктомией) в месте расположения раковой опухоли. Лучевая терапия для применения в комбинации с HSA линкерными агентами по изобретению включает брахитерапию и нацеленную интраоперативную лучевую терапию (TARGIT).

Фармацевтические композиции.

Фармацевтические композиции по изобретению содержат терапевтически или диагностически эффективное количество конъюгата HSA линкера по изобретению, который включает один или более агент из группы: связывающий элемент (например, антитела или фрагменты антител), диагностический агент (например, радионуклидные или хелатирующие агенты) или терапевтический агент (например, цитотоксические или иммуномодулирующие агенты). Активные ингредиенты, конъюгат HSA линкера по изобретению (полученный с одним или более агентов, выбранных из связывающего элемента, диагностического агента или терапевтического агента) можно приготовить для применения в виде различных систем доставки лекарства. В состав соответствующей рецептуры можно включать один или более соответствующих эксципиентов или носителей. Подходящие рецептуры для применения в настоящем изобретении можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA, 17th ed (1985). Краткий обзор методов доставки лекарств представлен в Langer Science, 249, 1527-1533 (1990).

Фармацевтические композиции предназначены для парентерального, интраназального, топического, перорального или локального введения, например, трандермальным способом для профилактического и/или терапевтического лечения. Обычно фармацевтические композиции вводят парентерально (например, с помощью внутривенной, внутримышечной или подкожной инъекции), или перорально, или с помощью местного нанесения (топически). Так, изобретение включает композиции для парентерального введения, которые включают HSA линкер по изобретению, конъюгированный или не конъюгированный с одним из агентов - связывающим, диагностическим и/или терапевтическим, растворенный или суспендированный в подходящем, предпочтительно в водном носителе, например в воде, забуференной воде, солевом растворе, PBS и т.п. Композиции могут содержать фармацевтически приемлемые добавки, необходимые для приближения к физиологическим условиям, такие как агенты, корректирующие pH, и буферизирующие агенты, агенты, корректирующие тоничность, смачивающие агенты, детергенты и т.п. Изобретение также включает композиции для пероральной доставки, которые могут содержать инертные ингредиенты, такие как связующие или наполнители, для приготовления таблетки капсулы и т.п. Помимо этого, данное изобретение включает композиции для локального введения, которые могут содержать инертные ингредиенты, такие как растворители или эмульгаторы, для приготовления крема, мази и т.п.

Эти композиции можно стерилизовать обычными методами стерилизации или их можно подвергнуть стерильной фильтрации. Полученные водные растворы можно упаковывать как есть или в лиофилизированном виде, причем лиофилизированный препарат перед применением смешивают со стерильным водным носителем. pH препаратов обычно находится в интервале 3-11, более предпочтительно в интервале 5-9 или 6-8 и наиболее предпочтительно в интервале 7-8, например 7-7,5. Полученные композиции в твердом виде можно упаковывать в виде нескольких однократных доз, каждая из которых содержит фик-

сированное количество конъюгата HSA линкера (приготовленного с одним или более агентов, выбранных из группы: связывающий, диагностический и/или терапевтический агент) в герметичной упаковке, содержащей, например, таблетки или капсулы. Композицию в твердом виде можно упаковывать в контейнер для меняющегося (гибкого) количества препарата, такой как мягкие тубы для крема или мази, предназначенных для местного нанесения.

Композиции, содержащие эффективное количество конъюгата HSA линкера (приготовленного с одним или более агентов, выбранных из группы: связывающий, диагностический и/или терапевтический агент), можно вводить млекопитающему (например, человеку) для профилактического и/или терапевтического лечения. При профилактическом применении композиции по изобретению, содержащие конъюгат HSA линкера (приготовленный с одним или более агентов, выбранных из группы: связывающий, диагностический и/или терапевтический агент), вводят пациенту, восприимчивому к развитию или иным образом подверженному повышенному риску развития заболевания или состояния (например, рака, аутоиммунного заболевания или сердечно-сосудистого заболевания). Такое количество определяют как "профилактически эффективную дозу". В этом случае точные количества опять же зависят от состояния здоровья пациента, но обычно находятся в интервале примерно 0,5-400 мг конъюгата HSA линкера (приготовленного с одним или более агентов, выбранных из группы: связывающий, диагностический и/или терапевтический агент) на дозу (например, 10, 50, 100, 200, 300 или 400 мг/дозу) и примерно 0,1 мкг-300 мг одного или более иммуномодуляторов на дозу (например, 10, 30, 50 мкг/дозу, 0,1, 10, 50, 100 или 200 мг/дозу). Дозу конъюгата HSA линкера (приготовленного с одним или более агентов, выбранных из группы: связывающий, диагностический и/или терапевтический агент) можно вводить пациенту с целью профилактики один или более раз в час, день, неделю, месяц или год (например, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 раз/ч, день, неделю, месяц или год). Чаще вводят разовую дозу конъюгата HSA линкера (приготовленного с одним или более агентов, выбранных из группы: связывающий, диагностический и/или терапевтический агент).

Для применения в терапии дозу конъюгата HSA линкера (приготовленного с одним или более агентов, выбранных из группы: связывающий, диагностический и/или терапевтический агент) вводят млекопитающему (например, человеку), уже страдающему заболеванием или состоянием (например, раковым заболеванием, аутоиммунным заболеванием или сердечно-сосудистым заболеванием), в количестве, достаточном для исцеления (выздоровления) или по меньшей мере частичного прекращения или ослабления одного или более симптомов заболевания или состояния и их осложнений. Количество, достаточное для достижения этой цели, определяют как "терапевтически эффективную дозу". Эффективное количество для такого применения может зависеть от тяжести заболевания или состояния и общего состояния пациента, но обычно находится в интервале примерно 0,5-400 мг конъюгата HSA линкера (приготовленного с одним или более агентов, выбранных из группы: связывающий, диагностический и/или терапевтический агент) на дозу (например, 10, 50, 100, 200, 300 или 400 мг/дозу). Дозу конъюгата HSA линкера (приготовленного с одним или более агентов, выбранных из группы: связывающий, диагностический и/или терапевтический агент) можно вводить пациенту с целью терапии один или более раз в час, день, неделю, месяц или год (например, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 раз в час, день, неделю, месяц или год). Чаще вводят разовую дозу конъюгата HSA линкера (приготовленного с одним или более агентов, выбранных из группы: связывающий, диагностический и/или терапевтический агент).

В некоторых вариантах изобретения пациент может получать дозу конъюгата HSA линкера (приготовленного с одним или более агентов, выбранных из группы: связывающий, диагностический и/или терапевтический агент) в примерном интервале 0,5-400 мг/дозу один или более раз в неделю (например, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 раз в неделю), предпочтительно примерно 5-300 мг/дозу один или более раз в неделю, и еще более предпочтительно примерно 5-200 мг/дозу один или более раз в неделю. Пациент может также получать раз в две недели дозу конъюгата HSA линкера (приготовленного с одним или более агентов, выбранных из группы: связывающий, диагностический и/или терапевтический агент) в примерном интервале 50-800 мг или ежемесячную дозу HSA линкера по изобретению, или в виде его конъюгата с любым конъюгированным с ним связывающим, диагностическим и/или терапевтическим агентом в примерном интервале 50-1200 мг.

В других вариантах изобретения конъюгат HSA линкера (приготовленный с одним или более агентов, выбранных из группы: связывающий, диагностический и/или терапевтический агент) можно вводить пациенту в стандартном интервале доз примерно 0,5-400 мг/неделю, примерно 1,0-300 мг/неделю, примерно 5-200 мг/неделю, примерно 10-100 мг/неделю, примерно 20-80 мг/неделю, примерно 100-300 мг/неделю или примерно 100-200 мг/неделю. Конъюгат HSA линкера (приготовленный с одним или более агентов, выбранных из группы: связывающий, диагностический и/или терапевтический агент) можно вводить пациенту в интервале примерно 0,5-100 мг/через день, предпочтительно примерно 5-75 мг/через день, более предпочтительно примерно 10-50 мг/через день и еще более предпочтительно примерно 20-40 мг/через день. Конъюгат HSA линкера (приготовленный с одним или более агентов, выбранных из группы: связывающий, диагностический и/или терапевтический агент) можно вводить пациенту в интервале примерно 0,5-100 мг три раза/неделю, предпочтительно примерно 5-75 мг три раза/неделю, более предпочтительно примерно 10-50 мг три раза/неделю и еще более предпочтительно

примерно 20-40 мг три раза/неделю.

В неограничивающих вариантах способов по настоящему изобретению конъюгат HSA линкера (приготовленный с одним или более агентов, выбранных из группы: связывающий, диагностический и/или терапевтический агент) вводят млекопитающему (например, человеку) непрерывно в течение 1, 2, 3 или 4 ч; 1, 2, 3 или 4 раза в день; через день, через два, три, четыре дня или через пять дней; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 раз в неделю; каждые две недели; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 раз в месяц; каждые два месяца; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 раз каждые шесть месяцев; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 раз в год; или каждые два года. В соответствии с терапевтической схемой конъюгат HSA линкера (приготовленный с одним или более агентов, выбранных из группы: связывающий, диагностический и/или терапевтический агент) можно вводить с различной частотой. В других вариантах изобретения конъюгат HSA линкера (приготовленный с одним или более агентов, выбранных из группы: связывающий, диагностический и/или терапевтический агент) можно вводить с одной и той же частотой или с различной частотой.

Количество одного или более диагностических или терапевтических агентов и HSA линкера или любого конъюгированного с ним агента, необходимое для достижения нужного терапевтического эффекта, зависит от ряда факторов, таких как специфический(е) выбранный(е) диагностический(е) или терапевтический(е) агент(ы), способ введения и клиническое состояние реципиента. Специалист в данной области техники сможет определить соответствующие дозы одного или более диагностических или терапевтических агентов и HSA линкера или любого конъюгированного с ним агента, чтобы достичь желаемых результатов.

Однократное или многократное введение композиций, содержащих эффективное количество конъюгата HSA линкера (приготовленного с одним или более агентов, выбранных из группы: связывающий, диагностический и/или терапевтический агент), можно осуществлять с уровнем и типом доз, выбранными лечащим врачом. Дозу и схему введения можно определять и корректировать с учетом тяжести заболевания или состояния млекопитающего (например, человека), которое можно контролировать в ходе всего лечения методами, обычно принятыми в клинической практике, или методами по данному описанию.

Конъюгат HSA линкера (приготовленный с одним или более агентов, выбранных из группы: связывающий, диагностический и/или терапевтический агент) можно вводить млекопитающему, такому как человек, непосредственно или в комбинации с любыми фармацевтически приемлемыми носителями или солью, известными в уровне техники. Фармацевтически приемлемые соли могут включать нетоксические соли присоединения кислоты или комплексы металлов, которые обычно применяются в фармацевтической промышленности. Примеры солей присоединения кислоты включают органические кислоты, такие как уксусная, молочная, пальмовая, малеиновая, лимонная, яблочная, аскорбиновая, янтарная, бензойная, пальмитиновая, субериновая, салициловая, винная, метансульфоновая, толуолсульфоновая или трифторуксусная и т.п. кислота; полимерные кислоты, такие как дубильная, карбоксиметилцеллюлоза и т.п.; и неорганические кислоты, такие как хлористо-водородная (соляная) кислота, бромисто-водородная кислота, серная кислота и фосфорная кислота, и т.п. Комплексы металлов включают комплексы цинка, железа и т.п. Типичным фармацевтически приемлемым носителем является физиологический солевой раствор. Другие физиологически приемлемые носители и их составы известны специалисту в данной области техники и описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, (18th edition), ed. A. Gennaro, 1990, Mack Publishing Company, Easton, PA.

Применение в диагностике и терапии.

Конъюгаты HSA линкера по изобретению, представленные в данном описании, можно применять для диагностики и терапии человека, включая, например, диагностику или лечение пролиферативных заболеваний (например, раковых заболеваний, таких как меланома, светлоклеточная саркома или рак почки) и аутоиммунных заболеваний (например, рассеянного склероза, ревматоидного артрита и увеита). Предполагается, что нижеприведенное обсуждение пролиферативных и аутоиммунных заболеваний человека даст квалифицированному практику общее понятие о том, как применять конъюгаты HSA линкера по изобретению в диагностике и терапии, но не предполагается, что это обсуждение ограничит объем настоящего изобретения.

Пролиферативные заболевания (рак).

Конъюгат HSA линкера по изобретению можно применять для диагностики, лечения, предупреждения или прекращения пролиферативных заболеваний, таких, но без ограничения, как рак молочной железы, меланома, саркома, рак почки, рак легкого, рак желудка и рак яичника. Связывающие элементы, которые должны быть соединены с HSA линкером по изобретению для применения в диагностике или терапии пациента с подозрением на пролиферативное заболевание, можно выбрать с учетом их способности специфически связывать, оказывать агонистическое действие на, активировать, оказывать антагонистическое действие на или ингибировать молекулы-мишени (например, рецепторов клеточной поверхности, такие как рецепторы тирозинкиназ), ассоциированные с пролиферативным заболеванием. Связывающие элементы, которые нацелены, например, на рецептор инсулиноподобного фактора роста (IGFR, например, IGF1R и IGF2R), рецептор фактора роста фибробластов (FGFR), рецептор тромбоцитарного

фактора роста (PDGFR), рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR), рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), рецептор фактора некроза опухолей (TNFR), рецептор эпидермального фактора роста (EGFR, например ErbB2 (HER2/neu)), Fc рецептор, c-kit рецептор или рецептор фактора мезенхимально-эпителиального перехода (c-met, также известный как рецептор фактора роста гепатоцитов (HGFR)), можно также соединять с HSA линкером по изобретению для диагностики или лечения пролиферативного заболевания. Специфическое связывание раковой клетки с конъюгатом HSA линкера может содействовать детекции (например, HSA линкер, соединенный с детектируемой меткой по данному описанию) или деструкции (например, HSA линкер, соединенный с цитотоксическим агентом) связанной раковой клетки. Специфическое применение конъюгатов HSA линкера по изобретению для лечения рака молочной железы и рака почки описано ниже.

Рак молочной железы.

Обычные формы рака молочной железы включают инвазивный протоковый рак, злокачественную опухоль в протоках молочных желез и инвазивный дольковый рак, злокачественную опухоль в дольках молочных желез. Известно, что некоторые типы раковых клеток молочной железы экспрессируют высокие уровни рецепторов эпидермального фактора роста, в особенности ErbB2 (т.е. HER2/neu). Аберрантную передачу сигналов или неконтролируемую активацию EGFR связывают с развитием и прогрессированием многих типов раковых заболеваний, включая рак молочной железы. Неконтролируемую клеточную пролиферацию, опосредуемую нарушением EGFR путей (дисфункциональные пути), можно обнаружить у широкого ряда солидных опухолей эпителиального происхождения, и результаты показывают связь экспрессии, сверхэкспрессии и дисрегуляции EGFR с запущенным заболеванием, метастатическим фенотипом, резистентностью к химиотерапии и общим неблагоприятным прогнозом.

HSA линкер по изобретению, связанный с одним или более связывающих элементов, специфических к EGFR (например, антитело к ErbB2, трастузумаб), можно использовать с диагностическим (например, с детектируемой меткой) или с цитотоксическим, цитостатическим или терапевтическим агентом по данному описанию для диагностики или лечения рака молочной железы. Или же биспецифический конъюгат HSA линкера, который содержит связывающие элементы, специфические к ErbB2 и ErbB3, такие как "B2B3-1", описанные подробно далее, можно использовать для диагностики или лечения раковых заболеваний, таких как рак молочной железы, почки, яичника и легкого.

Как описывается выше, конъюгат HSA линкера по изобретению, применяемый для лечения рака молочной железы, можно вводить до (например, неоадъювантная химиотерапия), во время или после (например, неоадъювантная химиотерапия) лучевой терапии или хирургического вмешательства. Конъюгат HSA линкера можно также вводить совместно с другими соединениями (например, противоопухолевыми агентами, такими как биологические или химические терапевтическими веществами), применимыми для лечения рака молочной железы. Например, известно, что противоопухолевые агенты, перечисленные в табл. 1, включающие митотические ингибиторы (например, таксаны), алкилирующие агенты (включающие, например, агенты на основе платины), селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM), ингибиторы ароматазы, антиметаболиты, противоопухолевые антибиотики (например, антрациклиновые антибиотики), антитела против VEGF, антитела против ErbB2 (HER2/neu) и антитела против ErbB3, особенно применимы для лечения рака молочной железы. Врач-клиницист может вводить конъюгат HSA линкера по изобретению в комбинации с любым соединением, включая соединения, перечисленные в приложении С, заведомо или предположительно благотворные (подходящие) для лечения рака молочной железы.

Таблица 1

Типичные противоопухолевые агенты для лечения рака молочной железы
в комбинации с конъюгатами HSA линкера по изобретению.

Терапевтический класс	Типичный агент (Дженерик/Торговая марка)	Примерная доза
Митотические ингибиторы	паклитаксел (TAXOL®; ABRAXANE®)	175 мг/м ²
	доцетаксел (TAXOTERE®)	60- 100 мг/м ²
Ингибиторы топоизомераз	кампотецин	
	топотекан гидрохлорид (HYCAMTIN®)	
	этопозид (EPOSIN®)	
Алкилирующие агенты	циклофосфамид (CYTOXAN®)	600 мг/м ²
Платиновые агенты	цисплатин	20- 100 мг/м ²
	карбоплатин (PARAPLATIN®)	300 мг/м ²
	недаплатин (AQUPLA®)	
	оксалиплатин (ELOXATIN®)	65- 85 мг/м ²
	сатраплатин (SPERA®)	
	триплатин тетрагидрат	
Селективные модуляторы (рецепторов) эстрогена (SERM)	тамоксифен (NOLVADEX®)	20- 40 мг/день
	ралюксифен (EVISTA®)	60 мг/день
	торемифен (FARESTON®)	
Антиметаболиты	метотрексат	40 мг/м ²
	флуорOURАЦИЛ (5-FU)	500 мг/м ²
	ралтитрексед	
Противоопухолевые антитела	доксорубинин (ADRIAMYCIN®)	40- 75 мг/м ²
	эпирубицин (ELLENCE®)	60- 120 мг/м ²
Ингибиторы ароматазы	аминоглутетимид (CYTADREN®)	250- 2000 мг/день
	анастрозол (ARIMIDEX®)	1 мг/день
	летрозол (FEMARA®)	2 5 мг/день
	ворозол	
	экземестан (AROMASIN®)	25- 50 мг/день
	тестолактон	
	фалрозол (AFEMA®)	
Антитела против VEGF	бевацизумаб (AVASTIN®)	10 мг/кг
Антитела против ErbB2 (HER2/neu)	трастузумаб (HERCEPTIN®)	2- 8 мг/кг
	пертузумаб (OMNITARG®)	
Антитела против ErbB3 (HER3)	m-1287 (AMG888)	

Рак почки (почечный рак).

Раковые заболевания почек, такие как почечно-клеточный рак, особенно устойчивы к традиционной лучевой и химиотерапии. Соответственно, применение биологических терапевтических средств, связанных с HSA линкером по изобретению, предоставляет привлекательную возможность пациентам, страдающих этими типами рака. Например, HSA линкер, соединенный со связывающими элементами, которые проявляют свойства, агонистические по отношению к рецепторам типа I интерферона или интерлейкина 2, можно использовать для лечения рака почки. Ввиду того что это солидная опухоль, связывающие элементы, которые нацелены на и ингибируют васкуляризацию опухоли (например, антитела против сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF)), также можно применять для достижения терапевтического эффекта.

Аутоиммунные заболевания.

Конъюгат HSA линкера по изобретению можно использовать для диагностики, лечения, предупреждения или стабилизации аутоиммунных заболеваний и расстройств, например, у человека, например, таких как рассеянный склероз (PC, MS), инсулинозависимый сахарный диабет (IC3Д, IDDM), ревматоидный артрит (РА), увеит, синдром Сьегрена, болезнь Грейвса и тяжелая псевдопаралитическая миастения. Аутоиммунные заболевания и расстройства вызываются аутореактивными элементами иммунной системы (например, Т-клетками, В-клетками и аутореактивными антителами). Соответственно, связывающие элементы, которые ингибируют, блокируют, действуют как антагонисты на аутореактивные иммунные клетки и антитела или истощают аутореактивные иммунные клетки и антитела (например, антилимфоцитарные или анти тимоцитарные глобулины, моноклональные антитела базиликсимаб, даклизумаб или муромонаб-CD3), можно связывать с HSA линкером по изобретению для применения в терапии. Связывающие элементы, которые действуют как ингибиторы передачи сигналов воспаления (ISI), по данному описанию, можно связывать с HSA линкером по изобретению для лечения аутоиммунитета. Помимо этого, связывающие элементы, которые ингибируют функцию интегрина или противодействуют

(антагонизм) функции интегрин (например, антагонист интегрин по данному описанию), могут улучшать состояние или останавливать прогрессирование заболевания.

В других вариантах изобретения связывающий элемент представляет собой растворимый TNF рецептор, такой как этанерцепт или ленерцепт, антитело, специфическое к провоспалительному цитокину или сигнальной молекуле на поверхности воспалительной клетки, такое как адалимумаб, цертолизумаб, инфликсимаб, голимумаб и ритуксан, доминантно-негативный вариант провоспалительного цитокина, такой как XENP345, XPROTM1595, анакинра и варианты, раскрываемые в опубликованных патентных заявках США № 20030166559 и 20050265962, ингибитор сигнальных путей после (ниже, "даунстрим") провоспалительного цитокина или сигнальных молекул на поверхности провоспалительных клеток, такой как DE 096, производные 5-амино-2-карбонилтиофена (описанные в международной патентной заявке WO 2004/089929), ARRY-797, BIRB 796 BS, (1-5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил)-3-[4-2-(морфолин-4-илэтокси)нафталин-1-ил]мочевина, CHR-3620, CNI-1493, FR-167653 (Fujisawa Pharmaceutical, Osaka, Japan), ISIS 101757 (Isis Pharmaceuticals), ML3404, NPC31145, PD169316, PHZ1112, RJW67657, 4-(4-(4-фторфенил)-1-(3-фторфенил)-5-(4-пиридинил)-1Н-имидазол-2-ил)-3-бутин-1-ол, SCIO-469, SB202190, SB203580, (4-(4-фторфенил)-2-(4-метилсульфинилфенил)-5-(4-пиридинил)-1Н-имидазол), SB239063, транс-1-(4-гидроксициклогексил)-4-(4-фторфенил-метокси-пиридин-4-ил)имидазол, SB242235, SD-282, SKF-86002, TAK 715, VX702 и VX745, или ингибитор TNF-альфа превращающего фермента (TACE), такой как BB-1101, BB-3103, BMS-561392, бутинилоксифенил β-сульфон пиперидин гидроксаматы, CH4474, DPC333, DPH-067517, GM6001, GW3333, Ro 32-7315, TAPI-1, TAPI-2 и TMI 005), или антиидиопатическое антитело, такое как моноклональные антитела. LJP 394 (абетимус, RI-QUENT®, La Jolla Pharmaceuticals).

В других вариантах изобретения связывающий элемент представляет собой интерферон по данному описанию. Связывающие элементы, которые могут соединяться с HSA линкером по изобретению, включают, например, интерферон-бета (REB1F® (IFN-β-1a), AVONEX® (IFN-β-1a) и BETASERON® (IFN-β-1b)), интерферон-τ (TAUFERON™), интерферон-альфа (например, ROFERON-A® (IFN-α-2a), INTRON-A® (IFN-α-2b), REBETRON® (IFN-α-2b), ALFERON-N® (IFN-α-n3), PEG-INTRON® (IFN-α-2b, ковалентно конъюгированный с монометоксиполиэтиленгликолем), INFERGEN® (неприродный типа 1 интерферон, на 88% гомологичный IFN-α-2b), или PEGASYS® (пегилированный IFN-α-1a)) и АСТИММУНЕ® (IFN-γ-1b).

Помимо этого, настоящая изобретение включает конъюгаты HSA линкера со связывающими элементами, антагонистичные этим провоспалительным молекулам или их специфическим рецепторам, для лечения аутоиммунитета. Соответствующее применение конъюгатов HSA линкера по изобретению для диагностики и лечения РС (MS) и РА (RA) описано ниже.

Рассеянный склероз.

Рассеянный склероз (РС, MS) представляет собой неврологическое заболевание, характеризующееся необратимой дегенерацией нервов центральной нервной системы (ЦНС, CNS). Хотя основная причина остается неясной, нейродегенерация при РС (MS) является непосредственным результатом демиелинизации, или разрушение миелина, белка, который обычно выстилает внешний слой и предохраняет (изолирует) нервы. Т-клетки играют ключевую роль в развитии РС (MS). Воспаленные очаги MS, но не нормальное белое вещество, могут иметь инфильтрирующие CD4⁺ Т-клетки, которые отвечают на аутоантигены, предоставляемые ГКГ (МНС) класса II связанными молекулами, такими как человеческий антиген HLA-DR2. Инфильтрирующие CD4 Т-клетки (Т_H1 клетки) продуцируют провоспалительные цитокины IL-2, IFN-γ и TNF-α, которые активируют антигенпрезентирующие клетки (APC), такие как макрофаги, для продуцирования дополнительных провоспалительных цитокинов (например, IL-1β, IL-6, IL-8 и IL-12. IL-12 индуцирует последующий синтез IFN-γ. Результатом является прогрессирующая демиелинизация оболочки нервных волокон, что приводит к заболеванию человека.

Конъюгаты HSA линкера можно использовать для диагностики РС (MS). Диагностические конъюгаты HSA линкера включают связывающие элементы по данному описанию, специфически нацеленные на один или более (например, биспецифические конъюгаты HSA линкера) маркеров активации иммунных клеток (например, CD69, CD28, HLA-DR и CD45). Дисбаланс одного или более этих медиаторов активации провоспалительных или иммунных клеток относительно других факторов или клеток можно измерять с помощью конъюгата HSA линкера, связанного с диагностическим агентом (например, радиоизотопом или флуорохромом).

Конъюгат HSA линкера по изобретению можно использовать для лечения человека с повышенным риском развития РС или страдающего РС или для предупреждения, ослабления или избавления от симптомов заболевания. Например, связывающие элементы по данному описанию, которые специфически нацелены на и антагонистичны действию α4 интегрин (например, натализумаб), CD52 (например, алемтузумаб), CD80, Р-селектина, сфингозин-1-фосфат рецептора-1 (S1PR1), рецептора гиалуроната, лейкоцитарного функционального антигена-1 (LFA-1), CD11 (например, эфализумаб), CD18, CD20 (например, ритуксимаб), CD85, ICOS лиганда, CCR2, CXCR3 или CCR5, можно применять в виде элементов, связанных с HSA линкером по данному описанию, для терапии пациента, страдающего РС (MS). Аналогич-

но, связывающие элементы, которые нейтрализуют типа I интерфероны (например, интерфероны-альфа и -бета или которые антагонизируют действие рецепторов типа I интерферонов (например, $IFN\alpha R1$), также можно связывать с HSA линкером по изобретению для применения в терапии.

Ревматоидный артрит.

Ревматоидный артрит (РА, RA) представляет собой хроническое воспалительное аутоиммунное расстройство, которое вызывает атаку иммунной системы на суставы. Это инвалидирующее и болезненное воспалительное состояние, которое может привести к заметной потере подвижности вследствие боли и разрушения суставов. РА представляет собой системное заболевание, часто поражающее внесуставные ткани всего тела, включая кожу, кровеносные сосуды, сердце, легкие и мышцы.

У пациентов, страдающих РА, часто наблюдается повышенный уровень экспрессии кластера HLA-DR4/DR1 в клетках. Конъюгаты HSA линкера, специфические к этим одной или обоим молекулам клеточной поверхности, применимы для диагностики РА.

Конъюгат HSA линкера по изобретению можно применять для лечения человека с повышенным риском развития РА или страдающего РА для предупреждения, ослабления или избавления от симптомов заболевания. Например, связывающие элементы по данному описанию, которые специфически нацелены на и антагонистичны действию TNF- α (например, этанерцепт, инфликсимаб и адалимумаб), IL-1 (например, анакинра) или CTLA-4 (например, абатацепт), можно связывать с HSA линкером по данному описанию для лечения и предупреждения РА. Связывающие элементы, которые специфически нацелены на и истощают В-клетки (например, антитело против CD20, такое как ритуксимаб), также можно связывать с HSA линкером по данному описанию для лечения или предупреждения РА.

Увеит.

В конкретном плане увеиты относятся к воспалению среднего слоя глазного яблока, но могут относиться к любому воспалительному процессу, включающему внутреннюю структуру глаза. По своему происхождению увеиты могут быть аутоиммунными или идиопатическими.

Конъюгат HSA линкера по изобретению можно использовать для лечения человека с повышенным риском развития увеита или страдающего аутоиммунным увеитом для предупреждения, ослабления или избавления от симптомов заболевания. Например, альфа-фетопrotein (например, человеческий AFP; NCBI Регистрационный № NM 001134) или его биологически активный фрагмент можно связывать с HSA линкером по изобретению для ослабления или прекращения воспаления, ассоциированного с аутоиммунным или идиопатическим увеитом.

Наборы.

Изобретение предусматривает наборы, которые включают фармацевтическую композицию, содержащую HSA линкер по изобретению и один или более связывающих элементов (например, антител или фрагментов антител), диагностический агент (например, радионуклидные или хелатирующие агенты) и терапевтический агент (например, цитотоксические или иммуномодулирующие агенты) с реагентами, которые можно применять, при необходимости, для их конъюгации с HSA линкером, и включающую фармацевтически приемлемый носитель, в количестве, эффективном для лечения заболевания или состояния (например, ракового, аутоиммунного заболевания или сердечно-сосудистого заболевания). Наборы включают инструкции, позволяющие на практике (например, практикующему врачу, среднему медицинскому персоналу или пациенту) применять содержащуюся в них композицию.

Предпочтительно наборы включают несколько упаковок с одноразовой дозой фармацевтической(их) композиции(й), содержащей эффективное количество HSA линкера по изобретению или его конъюгата с любыми агентами из группы: связывающие (например, антитела или фрагменты антител (например, scFv), диагностические (например, радионуклидные или хелатирующие) и/или терапевтические (например, цитотоксические или иммуномодулирующие) агенты. Дополнительно наборы могут включать приборы или устройства, необходимые для введения фармацевтической(их) композиции(й). Например, набор по данному изобретению может включать один или более предварительно заполненных шприцев, содержащих эффективное количество HSA линкера по изобретению или его конъюгата с любым агентом из группы: связывающий, диагностический и/или терапевтический агент. Помимо этого, наборы могут включать также дополнительные компоненты, такие как инструкции или схемы применения, позволяющие пациенту, страдающему заболеванием или состоянием (например, раковым, аутоиммунным заболеванием или сердечно-сосудистым заболеванием), применять фармацевтическую(ие) композицию(и), содержащую(ие) HSA линкера по изобретению или его конъюгата с любым агентом из группы: связывающий, диагностический и/или терапевтический агент.

Специалистам в данной области техники понятно, что в композициях, методах и наборах по настоящему изобретению можно сделать различные модификации или изменения, не отступая от сущности или объема изобретения. Так, предполагается, что настоящее изобретение охватывает модификации и изменения настоящего изобретения при условии, что они входят в объем прилагаемой формулы изобретения, и их эквиваленты.

Примеры

Нижеприведенные примеры приводятся с целью иллюстрации, а не с целью ограничения. Специалисты в данной области техники легко представят различные некритические характеристики, которые можно изменить или модифицировать для достижения тех же самых или аналогичных результатов.

Пример 1. Методы идентификации остатков в HSA линкере для сайт-специфической конъюгации цитотоксических или цитостатических лекарств.

Для определения сайтов специфической конъюгации лекарств с HSA изучают кристаллическую структуру и идентифицируют остатки серина и треонина, экспонированные на поверхности. Эти конкретные поверхностные аминокислоты можно затем заменить (мутация) на цистеин, способствующий конъюгации лекарства с цистеиновым остатком по реакции с тиол-специфическим конъюгирующим агентом, таким как малеимид. Перед конъюгацией лекарства может потребоваться мягкое восстановление. Количество конъюгированных лекарственных элементов контролируется числом поверхностных цистеиновых остатков, введенных в HSA. Серин и треонин выбирают как наиболее подходящие для мутации, так как они имеют наиболее высокую структурную идентичность с цистеином, однако другие поверхностные участки также могут заменяться на цистеин и затем конъюгироваться с цитостатическими или цитотоксическими лекарствами.

Кристаллическая структура HSA депонирована в банке данных RSCB Protein Data Bank (1bm0-Sugio et al., "Crystal structure of human serum albumin at 2.5 Å resolution", Protein Eng. 12: 439-446 (1999)). Эту структуру анализируют, используя программу DeepView Swiss PDB Viewer, загружаемую с сайта Швейцарского Института Биоинформатики (Swiss Institute of Bioinformatics). Сериновые и треониновые остатки с поверхностной экспозицией 50, 40 и 30% идентифицируют как наиболее подходящие для мутации в цистеин (табл. 2). Мутации можно вводить, применяя стандартные методы молекулярной биологии. Конъюгацию тиол-реактивного лекарства или хелатирующего агента с введенным цистеиновым остатком можно проверять обычными химическими методами.

Таблица 2

% поверхностной экспозиции	Остаток
50	T496
40	S58
30	T76, T79, T83, T125, T236, S270, S273, S304, S435, T478, T506, T508

Пример 2. Методы идентификации остатков в HSA линкере для введения аспарагин-связанных сайтов гликозилирования.

Для идентификации областей введения аспарагин-связанных сайтов гликозилирования в HSA изучают кристаллическую структуру с целью идентификации экспонированных с поверхностью (>30%) остатков аспарагина, серина и треонина, подходящих для мутации. Гликозилирование идет по аспарагиновым остаткам, если имеется консенсусная последовательность аспарагин-х-серин/треонин, где х не может представлять собой пролин. В табл. 3 приводятся сайты предполагаемой мутации в HSA для введения аспарагин-связанной гликозильной группы.

Таблица 3

Остаток	Предполагаемая мутация
Gln32	Asn
Val46	Ser/Thr
Asp56	Asn
Asp63	Ser/Thr*
Glu231	Asn
Asp237	Asn
Gln268	Asn
Asp269	Ser/Thr
Glu285	Asn
Ala320	Ser/Thr*
Asp340	Asn
Glu354	Asn
Gln437	Asn
Glu425	Asn
Glu465	Asn
Asp494	Asn*

*Сообщалось, что эти мутации в HSA встречаются очень редко (Carlson et al., "Alloalbuminemia in Sweden Structural study and phenotypic distribution of nine albumin variants", Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 89, 8225-8229 (1992), Madison et al., "Genetic variants of human serum albumin in Italy point mutants and a carboxyl-terminal variant", Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 91, 6476-6480 (1994), Hutchinson et al., "The N-terminal sequence of albumin Redhill, a variant of human serum albumin", FEBS Lett. 193, 211-212 (1985), Brennan et al., "Albumin Redhill (-1 Arg, 320 Ala-Thr): a glycoprotein variant of human serum albumin whose precursor has an aberrant signal peptidase cleavage site", Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 87, 26-30 (1990), Minchiotti et al., "Structural characterization of four genetic variants of human serum albumin associated with alloalbuminemia in Italy", Eur. J. Biochem. 247, 476-482 (1997), Peach et al., "Structural characterization of a glycoprotein variant of human serum albumin: albumin Casebrook (494 Asp-Asn)", Biochim. Biophys. Acta. 1097, 49-54 (1991)).

Пример 3.

B2B3-1 представляет собой биспецифическую слитую молекулу антитела scFv, состоящую из B1D2, человеческого scFv антитела против ErbB2 (SEQ ID NO: 27), и H3, человеческого scFv антитела против ErbB3 (SEQ ID NO: 26). Два scFv фрагмента связываются модифицированным человеческим сывороточным альбуминовым линкером (HSA). Антитело scFv против ErbB3, H3, рекомбинантно связывается с аминоконцом HSA линкера, включающего короткий коннекторный полипептид, а антитело scFv против ErbB2, B1D2, рекомбинантно связывается с карбоксиконцом модифицированного HSA линкера, включающего другой короткий коннекторный полипептид. Каждый коннекторный полипептид выбирают с учетом устойчивости к действию протеаз. Модифицированный HSA линкер содержит две аминокислотные замены. Цистеиновый остаток в положении 34 нативного HSA заменен на серин с целью снизить потенциальную гетерогенность белка вследствие окисления по этому сайту. Аспарагиновый остаток в положении 503 нативного HSA, который в нативном HSA является чувствительным к деамидированию и может способствовать снижению фармакологического периода полужизни, заменен на глутамин. B2B3-1 селективно связывается с опухолями, сверхэкспрессирующими ErbB2, за счет высокоаффинного анти-ErbB2 scFv связывающего элемента, величина kD которого находится в интервале 10,0-0,01 нМ, более предпочтительно kD=0,3 нМ. Последующее связывание ErbB3 с помощью анти-ErbB3 scFv (scFv антителом против ErbB3), величина kD которого находится в интервале 50-1 нМ и более предпочтительно равна примерно 16 нМ, предупреждает HRG-индуцированное фосфорилирование ErbB3. Модифицированный HSA линкер сообщает биспецифической молекуле более продолжительный период полужизни в кровотоке. B2B3-1 имеет молекулярную массу 119,6 кДа и не является гликозилированным.

B2B3-1 ингибирует лиганд-индуцированное фосфорилирование ErbB3 с субнанолярной активностью за счет избыточной экспрессии его партнера по димеризации, ErbB2, специфически нацеливая на раковые клетки, которые экспрессируют оба рецептора.

Пример 4.

Как показано на фиг. 2, B2B3-1 ингибируют HRG-индуцированный pErbB3 в ZR75-1 раковых клетках молочной железы. Раковые клетки молочной железы ZR75-1 обрабатывают в интервале доз B2B3-1 вариантами в течение 24 ч с последующей HRG стимуляцией. Определяют уровни pErbB3 в клеточных

лизатах и рассчитывают величины IC_{50} вместе с процентом ингибирования. Показаны средние значения IC_{50} (ось Y) с планками погрешностей, изображающих повторные эксперименты. Ингибирование в процентах показано над соответствующими столбцами.

Пример 5.

Ингибирование фосфорилированного ErbB3 (фиг. 3A-D), AKT (фиг. 4A-D) и ERK (фиг. 5A-D) после 24-часовой предварительной обработки B2B3-1 вариантами конъюгатов A5-HSA-B1D2 (панель A на фиг. 3-5), H3-HSA-B1D2 (панель B на фиг. 3-5), H3-HSA-F5B6H2 (панель C на фиг. 3-5) и F4-HSA-F5B6H2 (панель D на фиг. 3-5). Раковые клетки молочной железы BT474 обрабатывают в интервале доз B2B3-1 вариантами в течение 24 ч после HRG стимуляции. Уровни pErbB3, pAKT и pERK определяют в клеточных лизатах и значения IC_{50} рассчитывают наряду с ингибированием в процентах.

Пример 6.

Как показано на фиг. 6, обработка опухолевых клеток молочной железы BT474 вариантами B2B3-1 вызывает остановку фазы G1 клеточного цикла и снижение популяции клеток в S фазе. BT474 клетки обрабатывают, добавляя 1 мкМ B2B3-1 вариантов, и контролируют в течение 72 ч. По окончании обработки клетки обрабатывают трипсином, осторожно ресуспендируют в гипотоническом растворе, содержащем пропидия йодид, и одиночные клетки анализируют проточной цитометрией. Распределение клеток в G1 и S фазах клеточного цикла определяют с помощью алгоритмов для построения кривой, разработанных для анализа клеточного цикла (программа FlowJo для анализа клеточного цикла).

Пример 7.

B2B3-1 (SEQ ID NO: 16) ингибирует активацию ErbB3, используя обильную экспрессию своего партнера по димеризации, ErbB2, для нацеливания на опухолевые клетки. Высокоаффинное scFv антитело против ErbB2, B1D2, содействует нацеливанию B2B3-1 на опухолевые клетки, сверхэкспрессирующие ErbB2. B1D2 связывается модифицированным HSA линкером с имеющим более низкую аффинность scFv антителом против ErbB3, H3, которое блокирует связывание лиганда ErbB3, HRG, тем самым ингибируя фосфорилирование ErbB3 и последующую передачу сигнала AKT. Связывающее ErbB2 антитело scFv, B1D2, образовано из исходного scFv C6,5, которое не обладает ни агонистической, ни антагонистической активностью. Следовательно, по-видимому, B1D2, функционирует только как нацеливающий агент. Более низкоаффинное связывание связывающего ErbB3 антитела scFv предупреждает прочное связывание B2B3-1 с нормальными нераковыми клетками, которые экспрессируют ErbB3, но мало или совсем не экспрессируют ErbB2, тем самым снижая потенциальную неспецифическую токсичность. В опухолевых клетках, экспрессирующих как ErbB2, так и ErbB3, avidное действие связывания биспецифического B2B3-1 с обоими рецепторами превосходит низкую аффинность ErbB3 scFv, что способствует усиленному ингибированию взаимодействия с HRG.

Способность B2B3-1 ингибировать связывание HRG с ErbB3 изучают проточной цитометрией (FACS). Клетки раковой клеточной линии молочной железы, BT-474-M3 (вариант клеток BT-474, которые сверхэкспрессируют ErbB2), предварительно обрабатывают, добавляя 1 мкМ B2B3-1, затем инкубируют с 10 нМ биотинилированного HRG 1β EGF домена. После интенсивной отмывки определяют связывание, используя конъюгат стрептавидин-AlexaFluor 647. Все инкубации проводят при 4°C. На фиг. 7 показано, что B2B3-1 может блокировать связывание HRG с ErbB3.

Пример 8.

После демонстрации способности B2B3-1 блокировать связывание HRG с ErbB3 было изучено влияние B2B3-1 на передачу сигнала ErbB3 *in vitro* на двух линиях клеток, которые экспрессируют ErbB3 и сверхэкспрессируют ErbB2. Линии клеток молочной железы BT-474-M3 и ZR75-30 истощают сывороткой, предварительно обрабатывают, проводя титрование доз B2B3-1 в течение 24 ч, а затем стимулируют в течение 10 мин, добавляя 5 нМ HRG 1β EGF домена. Затем изучают статус фосфорилирования ErbB3 и AKT методом ELISA. Результаты показывают, что B2B3-1 эффективно ингибирует индуцированную HRG активацию фосфорилирования как ErbB3, так и AKT в зависимости от дозы и с низкими (нМ) значениями IC_{50} в обеих клеточных линиях (фиг. 8A-D).

Пример 9.

На фиг. 9 показано влияние обработки с помощью B2B3-1 на сигнальные белки в BT474 раковых клетках молочной железы. Клетки обрабатывают в интервале доз B2B3-1 в течение 24 ч с последующей стимуляцией герегулином. Уровни pErbB2, pErbB3, pErk и pAKT и соответствующие уровни тотальных белков определяют на клеточных лизатах методом вестерн-блоттинга.

Пример 10.

На фиг. 10 показаны преципитация - вестерн-блоттинг обработанных с помощью B2B3-1 раковых клеток молочной железы BT474. Клетки обрабатывают в интервале доз B2B3-1 в течение 24 ч с последующей стимуляцией герегулином.

ErbB2-ассоциированные комплексы выделяют из клеточных лизатов с помощью антитела против ErbB2 с последующим вестерн-блоттингом для детекции уровней pErbB2 и pErbB3 и их соответствующих тотальных белков.

Пример 11.

Противоопухолевую активность B2B3-1 изучают *in vitro* несколькими методами анализа. В первом анализе изучают влияние B2B3-1 на аккумуляцию клеток BT-474 или SKBR3 в G1 фазе и сопутствующее уменьшение в S фазе клеточного цикла. Коротко говоря, клетки обрабатывают, добавляя 1 мкМ B2B3-1 или носителя PBS, в течение 72 ч. По окончании обработки клетки трипсинизируют, осторожно ресуспендируют в гипотоническом растворе, содержащем пропидия йодид, и одиночные клетки анализируют проточной цитометрией. Распределение клеток в G1 и S фазах клеточного цикла определяют, используя алгоритмы для построения кривой, разработанные для анализа клеточного цикла (программа FlowJo для анализа клеточного цикла). Найдено, что B2B3-1 слабо снижает процентное содержание клеток в S фазе и повышает популяцию клеток в G1 фазе (фиг. 11A). Во втором эксперименте изучают число колоний клеток, образующихся после обработки с помощью B2B3-1. Раковые клетки молочной железы BT-474 и SKBR3 засевают в присутствии 1 мкМ B2B3-1 и сравнивают с клетками, засеянными в одной только (чистой) среде. Чистую среду и среду, содержащую компонент для обработки, добавляют каждые 3 дня. Через 14 дней считают число колоний и сравнивают с необработанными клетками. На фиг. 11B показано снижение 40-45% числа колоний, образующихся при обработке с помощью B2B3-1 по сравнению с контрольными клетками. Наконец, оценивают способность B2B3-1 ингибировать пролиферацию клеток в анализе сопротивления клетки, используя измерительную систему Real-Time Cell Electronic Sensing System (RT-CES ACEA Biosciences). Клетки BT-474 засевают в плашки с микроэлектронными сенсорными чипами и обрабатывают с титрованием доз B2B3-1 или средой в течение 72 ч. Данные, показывающие появление отклика сопротивления системы клетка-электрод, собирают каждый час в течение 72 ч и значения IC_{50} рассчитывают через 68 ч после обработки. На фиг. 11C показано, что B2B3-1 может ингибировать сопротивление клеток BT-474 с величиной IC_{50} 33 нМ.

Пример 12.

Авторы изобретения также изучали, проявляет ли B2B3-1 агонистическую активность на основании его способности одновременно связывать и перекрестно связывать (сшивать) ErbB2 и ErbB3 receptors. Раковые клетки молочной железы ZR75-1 в бессывороточной среде (истощенной сывороткой) инкубируют с 1 мкМ B2B3-1 или с PBS носителем в течение 24 ч. Клетки обрабатывают также B2B3-1 или PBS носителем в течение 24 ч с последующей 10-минутной стимуляцией, добавляя 5 нМ HRG 1β EGF домедна. Клетки лизируют и определяют содержание ErbB3 в лизатах методом ELISA. На фиг. 12 показано, что клетки, обработанные одним только B2B3-1, содержат уровни фосфорилированного ErbB3, сравнимые с его уровнями в необработанных клетках, это показывает, что B2B3-1 не оказывает агонистического действия.

Пример 13.

Способность B2B3-1 специфически связываться с ErbB2 и ErbB3, но не к родственным членам семейства ErbB, EGFR и ErbB4 изучают методом ELISA. На планшетах иммобилизуют рекомбинантный внеклеточный домен либо ErbB2, либо ErbB3. Планшеты блокируют и инкубируют половиной максимальной связывающей концентрации B2B3-1 в присутствии серийных разведений конкурентных рекомбинантных внеклеточных доменов EGFR, ErbB2, ErbB3 или ErbB4. Результаты показывают, что только растворимый ErbB2 внеклеточный домен блокирует связывание B2B3-1 с ErbB2-иммобилизованными планшетами (фиг. 13A). Аналогично, только растворимый ErbB3 внеклеточный домен блокирует связывание B2B3-1 с ErbB3-иммобилизованными планшетами (фиг. 13B). Эти результаты показывают специфичность плеча B1D2 антитела против ErbB2 к ErbB2 и специфичность плеча H3 антитела против ErbB3 к ErbB3. Полагают, что усиленный сигнал, наблюдаемый когда растворимый внеклеточный домен ErbB2 инкубируют с B2B3-1 на планшете с иммобилизованным ErbB3, вызван образованием комплекса ErbB2, ErbB3, B2B3-1 на планшете.

Пример 14.

Изучалась способность B2B3-1 прочно (охотно) связываться с опухолевыми клетками, экспрессирующими как ErbB2, так и ErbB3. SKO2 и SKO3 представляют собой варианты B2B3-1, лишенные способности взаимодействовать с ErbB2 или ErbB3 соответственно. Клетки меланомы MALME-3M, которые экспрессируют приблизительно равные количества ErbB2 и ErbB3 рецепторов, инкубируют с серийными разведениями B2B3-1, SKO2 или SKO3 в присутствии насыщающих концентраций конъюгированного антитела козьей анти-HSA Alexafluor-647. Связывание клеток определяют проточной цитометрией и кажущуюся аффинность связывания определяют для каждой молекулы. Контрольные клетки инкубируют только с вторичным антителом. Никакого заметного связывания не наблюдают для SKO2, который сохраняет только низкоаффинное связывание с ErbB3 и не проявляет ErbB2 связывающей активности. SKO3, который сохраняет функциональный, высокоаффинный ErbB2-связывающий scFv, но не способен связывать ErbB3, имеет K_D 6,7 нМ. B2B3-1 связывает клетки с K_D 0.2 нМ, демонстрирует avidность связывания этой биспецифической молекулы (фиг. 14).

Пример 15.

Стабильность B2B3-1 в физиологических условиях оценивают инкубацией 100 нМ B2B3-1 в человеческой, обезьяньей Циномолгус или мышинной сыворотке при 37°C в течение 120 ч. Образцы отбирают через 0, 24, 48, 72, 96 и 120 ч и определяют способность B2B3-1 связывать как ErbB2, так и ErbB3 методом ELISA. Этот анализ ELISA включает иммобилизацию рекомбинантного ErbB2 внеклеточного домена на 96-луночных планшетах в течение ночи с последующей стадией блокирования, а затем инкубации с серийными разведениями B2B3-1. Затем планшеты инкубируют со слитым белком Fc-ErbB3 внеклеточный домен, а затем с конъюгатом антитела козы против человеческого иммуноглобулина-Fc-HRP. Планшеты обрабатывают, добавляя дающий "суперсигнал" хемилюминесцентный субстрат. На фиг. 15А-С показано, что B2B3-1 остается устойчивым в сыворотке всех трех видов в физиологических условиях, сохраняя сравнимую способность связываться как с ErbB2, так и с ErbB3 во всех изученных временных точках.

Пример 16. Эффект дозы B2B3-1 на модели ксенотрансплантата опухоли BT-474-M3 рака молочной железы.

Активность B2B3-1 *in vivo* оценивают на "голых" мышах, несущих BT-474-M3 ксенотрансплантаты. Мышам, по десять в группе, вводят 12 доз по 0,3, 1, 3, 10, 30 или 90 мг/кг B2B3-1 каждые 3 дня. Контрольным группам вводят носитель PBS или HSA в дозе, эквивалентной дозе 90 мг/кг B2B3-1. Все дозы вводят интраперитонеально (и.п., i.p.). Размер опухоли измеряют дважды в неделю и рассчитывают соответствующий объем опухоли. Результаты показывают, что обработка с помощью B2B3-1 приводит к заметному уменьшению размера BT-474-M3 опухоли по сравнению с контрольной группой (фиг. 16). Полная регрессия наблюдается в каждой из групп, получавших B2B3-1, за исключением мышей, получавших самую низкую дозу B2B3-1 (0,1 мг/кг).

Пример 17.

Как показано на фиг. 17А-Е, B2B3-1 проявляет активность на нескольких моделях ксенотрансплантатов, зависимость от ErbB2. B2B3-1 эффективен (активен) в моделях ксенотрансплантатов Calu-3 (фиг. 17А), SKOV-3 (фиг. 17В), NCI-N87 (фиг. 17С) и MDA-MB-361 (фиг. 17Е), экспрессирующих ErbB2 с концентрацией $>1 \times 10^5$ рецепторов/клетка, но хуже работает в модели ксенотрансплантата ACHN (фиг. 17D), который экспрессирует 45×10^4 ErbB2 рецепторов/клетка. Мышам вводят 30 мг/кг B2B3-1 каждые 3 дня.

Пример 18.

Сверхэкспрессия ErbB2 превращает не отвечающую на B2B3-1 модель ксенотрансплантата ADRg рака молочной железы в модель, отвечающую на B2B3-1 (фиг. 18А, В). ErbB2 сверхэкспрессируют в клетках рака молочной железы ADRg, используя ретровирусную экспрессионную систему. Трансфицированные клетки, экспрессирующие высокие уровни ErbB2 (ADRg-E2), отбирают, используя FACS, а затем инъецируют мышам nude ("голым"), чтобы получить ксенотрансплантированные опухоли. Мышам вводят 30 мг/кг B2B3-1 каждые 3 дня. В то время как у ксенотрансплантатов ADRg дикого типа не наблюдается отклик на B2B3-1 (фиг. 18А), ксенотрансплантаты ADRg-E2 (фиг. 18В) отвечают на B2B3-1.

Пример 19.

Как показано на фиг. 19А-В, активность B2B3-1 позитивно коррелирует с уровнями экспрессии ErbB2 *in vitro* (фиг. 19А) и *in vivo* (фиг. 19В). Ингибирование фосфорилирования ErbB3 с помощью B2B3-1 определяют в 9 линиях опухолевых клеток с уровнями экспрессии ErbB2 в интервале от 5×10^4 до $2,4 \times 10^6$ рецепторов/клетка методом ELISA. Найдено, что степень (величина) способности B2B3-1 ингибировать фосфорилирование ErbB3 до базовых уровней (% ингибирования pErbB3) позитивно коррелирует с уровнями экспрессии ErbB2. Аналогично, активность B2B3-1 оценивали на 10 моделях опухолевых ксенотрансплантатах, экспрессирующих от низких до высоких уровней ErbB2. Отклик ксенотрансплантата также коррелирует с уровнями экспрессии ErbB2.

Пример 20.

Обработка BT474-M3 опухолевых клеток молочной железы с помощью B2B3-1 приводит к транслокации p27^{kip1} к ядру (фиг. 20А). Клетки BT474-M3 обрабатывают с помощью 1 мкМ B2B3-1 в течение 6 ч. Субклеточную локализацию p27^{kip1} оценивают иммунофлуоресцентными методами. Показано, что в клетках, обработанных B2B3-1, p27^{kip1}, транслоцированные к ядру, вызывают ингибирование клеточной пролиферации. p27^{kip1} остаются в цитоплазме необработанных клеток.

Для более подробного изучения воздействия B2B3-1 на клеточный цикл BT-474-M3 клетки, обработанные с помощью B2B3-1 в течение 72 ч, исследуют с помощью регулятора клеточного цикла циклина D1, используя вестерн-блоттинг (фиг. 20В). Цитоскелетный белок винкулин используют в качестве контрольной белковой нагрузки в данном эксперименте. Обработка B2B3-1 приводит к снижению уровней циклина D1 по сравнению с необработанными клетками.

Пример 21.

Как показано на фиг. 21А-В, обработка ксенотрансплантатов опухоли молочной железы BT474-M3 с помощью B2B3-1 приводит к транслокации p27^{kip1} к ядру. Ксенотрансплантаты опухоли молочной железы BT474 обрабатывают с помощью B2B3-1 (фиг. 21А) в дозе 30 мг/кг или эквивалентной дозой HSA

(фиг. 21В) каждые 3 дня, всего вводят 4 дозы. В опухолях, обработанных В2В3-1, наблюдают более интенсивное окрашивание ядер на p27^{kip1} по сравнению с HSA контрольными опухолями, это указывает на противоопухолевый эффект В2В3-1 *in vivo*.

Пример 22.

Обработка с помощью В2В3-1 приводит к снижению пролиферации маркера Ki67 в ксенотрансплантатах опухолей молочной железы BT474. Ксенотрансплантаты опухоли молочной железы BT474-M3 обрабатывают с помощью В2В3-1 (фиг. 22А) в дозе 30 мг/кг или эквимоларной дозой HSA (фиг. 22В) каждые 3 дня, всего вводят 4 дозы. Последующее окрашивание срезов опухоли на Ki67 демонстрирует более слабое окрашивание (паттерн пониженной экспрессии) для опухолей, обработанных В2В3-1, по сравнению с опухолями, обработанными HSA.

Пример 23.

Обработка вариантом В2В3-1 приводит к снижению плотности сосудов ксенотрансплантатов опухоли молочной железы BT474-M3, как показано анализом экспрессии CD31 (фиг. 23А-В). Ксенотрансплантаты опухоли молочной железы BT474 обрабатывают с помощью В2В3-1 (фиг. 23А) в дозе 30 мг/кг или эквимоларной дозой HSA (фиг. 22В) каждые 3 дня, всего вводят 4 дозы. Опухоли окрашивают для определения сосудистого маркера CD31. В опухолях, обработанных В2В3-1, наблюдается заметное снижение плотности сосудов по сравнению с контрольными опухолями, обработанными HSA.

Пример 24.

В2В3-1 ингибирует фосфорилирование ErbB3 *in vivo*. Ксенотрансплантаты опухолей BT-474-M3 обрабатывают, добавляя 30 мг/кг В2В3-1 или 17,5 мг/кг HSA каждые 3 дня, всего вводят 4 дозы и опухоли собирают через 24 ч после последней дозы. Опухоли лизируют и проводят SDS-PAGE с последующим вестерн-блоттингом, чтобы определить относительные уровни фосфорилирования целевого ErbB3 в присутствии В2В3-1. Равные количества белка наносят на каждую дорожку и уровни тотального белка контролируют пробой на бета-тубулин, вестерн-блоттинг с использованием антител, специфических к фосфорилированному ErbB3, показывает, что опухоли, обработанные В2В3-1, содержат меньше pErbB3, чем опухоли, обработанные HSA (фиг. 24А). Денситометрия анализированных вестерн-блоттингом белков с последующей нормализацией средней интегральной интенсивности полосы pErbB3 по средней интегральной интенсивности полосы тубулина показывает, что опухоли, обработанные В2В3-1, содержат значительно меньше pErbB3, чем контрольные опухоли, обработанные HSA (фиг. 24В). Эти результаты подтверждают, что В2В3-1 ингибирует фосфорилирование своей мишени ErbB3 *in vivo*.

Пример 25. *In vivo* активность В2В3-1 в ксенотрансплантатах BT-474-M3 с пониженной PTEN активностью.

Для нокаутирования гена опухолевого супрессора гомолога фосфатазы и тензина (PTEN) в опухолевых клетках молочной железы BT-474-M3 применяют технологию короткой шпилечной РНК (кшРНК, shRNA). Коротко говоря, культивированные клетки BT-474-M3 трансфицируют с помощью sh(шк)PTEN или шкКонтрольнойРНК, используя ретровирусную трансфекцию. Трансфицированные клетки с пониженной активностью PTEN отбирают методом FACS, а затем инъецируют подкожно в правый бок "голых" (nude) мышей с целью зафиксировать ксенотрансплантаты опухолей. Клетки, трансфицированные контрольным вектором, инъецируют в левый бок той же самой мыши. Мышам вводят по 30 мг/кг В2В3-1 каждые 3 дня или по 10 мг/кг герцептина каждую неделю. HSA инъецируют в качестве контроля в дозе, эквимоларной дозе В2В3-1. Все инъекции делают интраперитонеально (*i.p.*).

В2В3-1 и герцептин инициируют уменьшение размера опухолей, образованных контрольными раковыми клетками молочной железы BT-474-M3 (фиг. 25А), тогда как только В2В3-1 (но не герцептин) вызывает уменьшение размера опухолей, образованных раковыми клетками молочной железы BT-474-M3, не экспрессирующими PTEN (фиг. 25В).

Пример 26.

В2В3-1 ингибирует ErbB3 сигнал в раковых клетках молочной железы BT-474-M3 с пониженной PTEN активностью. Способность В2В3-1 ингибировать фосфорилирование ErbB3 сигнала в опухолевых ксенотрансплантатах изучают на PTEN-дефицитной модели BT-474-M3. В опухолевые ксенотрансплантаты опухолей полученной генной инженерией клеточной линии и контрольной клеточной линии вводят 30 мг/кг В2В3-1, 17,5 мг/кг HSA каждые 3 дня или 10 мг/кг герцептина еженедельно и опухоли собирают через 24 ч после введения последней дозы. Опухоли лизируют и подвергают SDS-PAGE с последующим вестерн-блоттингом для определения уровней фосфорилирования целевого для В2В3-1 ErbB3, АКТ и уровня общего PTEN. Равные количества белка наносят на каждую дорожку и уровни тотального белка контролируют пробой на PCNA. Анализ вестерн-блоттинг с применением антител, специфических к фосфорилированному ErbB3, показывает, что опухоли, обработанные В2В3-1, содержат меньше pАКТ, чем опухоли, обработанные HSA или герцептином (фиг. 26А). Денситометрия анализированных вестерн-блоттингом белков с последующей нормализацией средней интегральной интенсивности полосы PCNA по средней интегральной интенсивности полосы PCNA показывает, что опухоли, обработанные В2В3-1, содержат значительно меньше PCNA, чем контрольные опухоли, обработанные HSA и герцептином (фиг. 26В).

Пример 27.

Фармакокинетические характеристики B2B3-1 изучают на пу/пу мышах. Животных произвольно делят на группы и им вводят внутривенно (IV) разовую дозу 5, 15, 30 или 45 мг/кг B2B3-1 (фиг. 27A-D соответственно). Образцы крови берут перед введением дозы и через 0,5, 4, 8, 24, 48, 72 и 120 ч после введения дозы. Для каждой временной точки берут по три мыши. Сывороточные уровни B2B3-1 определяют, применяя два метода ELISA. В первом методе требуется функциональное связывание B2B3-1 как с ErbB2, так и с ErbB3, тогда как во втором методе определяют только HSA компонент B2B3-1 в сыворотке. В HAS методе ELISA используют поликлональное иммобилизованное антитело против HSA и HRP-конъюгированное поликлональное идентифицирующее антитело против HSA. Снижение B2B3-1 сывороточной концентрации, определяемое по методу связывания ErbB2/ErbB3, по сравнению с HAS методом, должно указывать на потерю функционального B2B3-1. На фиг. 27A-D показано, что фармакокинетические свойства B2B3-1 аналогичны в обоих методах ELISA, что говорит об устойчивости B2B3-1 в кровотоке мышей.

Пример 28.

Сывороточные концентрации B2B3-1 находят, применяя двухкомпонентную биэкспоненциальную модель, они показывают, что фармакокинетика является двухфазной. Рассчитанные конечные периоды полужизни составляют 17, 16, 23 и 28 ч для доз 5, 15, 30 или 45 мг/кг соответственно, они показаны в табл. 4. Увеличение дозы B2B3-1 приводит к линейному увеличению экспозиции (фиг. 28).

Таблица 4

Фармакокинетические характеристики B2B3-1 у мышей и обезьян циномоглус

Доза (мг/кг)	Вид	N	T _{1/2β} (час)	AUC (час·мкг/мл)	Клиренс (мл/час/кг)
5	Мышь (разовая доза)	3	16.9	1.58E + 03	3.19
15	Мышь (разовая доза)	3	16.2	6.10E + 03	2.47
30	Мышь (разовая доза)	3	22.6	1.18E + 04	2.54
45	Мышь (разовая доза)	3	17.5	1.84E + 04	2.46
4	Обезьяна циномоглус (1 ^я доза)	2	39.1	3.44E + 03	1.17
4	Обезьяна циномоглус (4 ^я доза)	2	44.9	7.20E + 03	0.60
20	Обезьяна циномоглус (1 ^я доза)	2	33.1	2.29E + 04	0.88
20	Обезьяна циномоглус (4 ^я доза)	2	122.5	8.20E + 04	0.25
200	Обезьяна циномоглус (1 ^я доза)	4	68.8	3.18E + 05	0.64
200	Обезьяна циномоглус (4 ^я доза)	2	69.7	5.72E + 05	0.35
200	Обезьяна циномоглус (4 ^я доза)*	2	66.6	5.99E + 05	0.34

*Излеченные животные.

Пример 29.

Образцы крови для фармакокинетического анализа получают также в токсикологическом исследовании в интервале доз на самках обезьян циномоглус. В данном исследовании мышам вводят (инфузия) 4, 20 или 200 мг/кг B2B3-1 каждые 3 дня, всего вводят 4 дозы. Отбор образцов проводят до и через 5 мин после введения доз в каждый день введения доз (дни эксперимента 1, 4, 7 и 10), чтобы получить "преддозовую" (перед введением дозы) и максимальную/"сквозные" концентрации и через 1, 2, 4, 8, 24 и 48 ч после окончания первого вливания (инфузии) в 1 день и через 1, 2, 4, 8, 24, 48, 72 и 120 ч после последнего вливания (инфузии) на 10 день. У излеченных животных, получавших дозу 200 мг/кг, берут также сывороточные образцы через 168, 336 и 457 ч после последнего вливания.

Сывороточные образцы обезьян циномоглус анализируют описанным выше методом ErbB2/ErbB3 ELISA. Динамика сывороточных концентраций для каждой дозы во времени показана на фиг. 29. Анализ показывает, что профили средняя концентрация - время для сывороточного B2B3-1 после введения дозы в дни 1 и 10 качественно сходны с профилями для концентраций, обычно убывающими со временем по сравнению с Cmax. Средний период полужизни оценивается в интервале от 38,3-67,2 ч в день 1 до 45,0-121,0 ч на 10 день (табл. 4).

Пример 30.

Плазмиду, кодирующую слитый белок B2B3-1 биспецифического scFv антитела, получают, объединяя последовательности генов уникального человеческого scFv антитела против ErbB3 (обозначенного "H3"), человеческого scFv антитела против ErbB2 (обозначенного "B1D2") и модифицированного сывороточного альбуминового (HSA) линкера. Антитело scFv против ErbB3, H3, рекомбинантно связывают с

аминоконцом HSA линкера с помощью соединяющего пептида (коннектора) (Ala-Ala-Ser), а scFv анти-тело против ErbB2, B1D2, генетически связывают с карбоксиконцом HSA линкера с помощью соединяющего пептида (Ala-Ala-Ala-Leu). Пептидные коннекторы получают введением сайтов рестрикции в процессе конструирования экспрессирующего вектора млекопитающих и синтезируют с применением оптимизированных кодонов для экспрессии в клетках млекопитающих вместе с фрагментами одноцепочечного антитела и HSA линкером.

B1D2 scFv выбирают из комбинаторной библиотеки фагового дисплея, созданной мутагенезом ErbB2-связывающего scFv C6.5, который выбран из неиммунной (наивной) фаговой библиотеки. H3 scFv выбирают из неиммунной фаговой библиотеки, впервые полученной Sheets et al. Последовательности генов, кодирующих фрагменты одноцепочечных антител B1D2 и H3, оптимизируют по предпочтениям кодонов в CHO клетках и синтезируют с целью последующего конструирования плазмиды, кодирующей B2B3-1.

Модифицированный HSA линкер содержит две аминокислотные замены. Цистеиновый остаток в положении 34 заменяют на серин с целью понизить потенциальную гетерогенность белка вследствие окисления в этом сайте. Аспарагиновый остаток в положении 503 заменяют на глутамин, который восприимчив к дезаминированию дикого типа HSA и может способствовать уменьшению фармакологического периода полужизни.

Последовательность гена, кодирующего модифицированный HSA линкер, синтезируют с использованием оптимизированного кодона для экспрессии в клетках млекопитающих с целью последующего конструирования плазмиды, кодирующей B2B3-1.

Пример 31.

Последовательность, кодирующую B2B3-1, клонируют в основной вектор pMP10k стандартными методами молекулярной биологии с целью создания плазмиды pMP10k4H3-mHSA-B1D2, показанной на фиг. 30. По большей части в этой конструкции используются общепотребительные генетические элементы. Экспрессия B2B3-1 запускается человеческим GAPD промотором. В этом векторе используются генетические элементы, называемые участками связывания ДНК с матриксом, или MAR элементами. Генетические элементы MAR контролируют динамическую организацию хроматина и предохраняют ближайшие гены от действия соседнего хроматина, тем самым повышая зависящую от числа копий, независимо от положения, экспрессию генов. Показано, что элементы MAR увеличивают возможность выделения клона с заданным уровнем экспрессии для продуцирования рекомбинантного белка и повышают стабильность продуцирования. Элементы MAR, используемые в конструкциях B2B3-1, являются некодирующими человеческими MAR элементами. Помимо B2B3-1 плазмиды, для селекции стабильных трансформантов используют также плазмиду резистентности к неомициновым антибиотикам (фиг. 31) и плазмиду устойчивости к гигромицину (фиг. 32).

Пример 32. Первый раунд трансфекции гена.

Клетки яичника китайского хомячка CHO-K1 получают из ATCC (ATCC # CCL-61). Клеточная линия CHO-K1 представляет собой сывороточный и пролинизависимый адгезивный субклон родительской CHO клеточной линии, полученный T.T. Puck. Клетки CHO-K1, используемые для трансфекции B2B3-1, перед трансфекцией преадаптируют к росту суспензии в бессывороточной среде. Для обработки B2B3-1 клеточной линии используют итеративную процедуру трансфекции. За 24 ч до трансфекции клетки CHO-K1 (суб)пересевает при плотности $1,0 \times 10^6$ клеток/мл в SFM4CHO (бессывороточной) среде (HyClone, Logan, UT), дополненной 8 mM L-глутамина, 0,1 mM гипоксантина натрия и 0,016 mM тимидина. В день трансфекции клетки ресуспендируют в среде OptiMEM (Invitrogen Corp, Carlsbad, CA) и 40000 клеток помещают в каждую лунку 24-луночного планшета. При первой трансфекции плазмиду экспрессии B2B3-1 (pMP10k4H3-mHSA-B1D2) и плазмиду резистентности к неомицину (фиг. 30; pSV2-neo (Selexis, Inc., Marlborough, MA) смешивают в молярном соотношении 75:1 (B2B3-1:резистентности к неомицину). Затем смесь плазмид смешивают с катионным липидным агентом трансфекции (Lipofectamine LTX, Invitrogen Corp, Carlsbad, CA) и оставляют на 30 мин для образования комплекса липид/ДНК. Затем комплекс ДНК/липид прибавляют к клеткам CHO-K1 и 24-луночные планшеты помещают в термостат при 37°C, 5% CO₂.

Пример 33. Селекция и скрининг на клетки-суперпродуценты.

Содержимое лунок для трансфекции отмывают PBS, трипсинизируют и распределяют в два 96-луночных планшета. Используемая питательная среда содержит DMEM/F12 (Invitrogen Corp, Carlsbad, CA), 10% FBS (Invitrogen Corp, Carlsbad, CA) и 500 мг/л генетицина (G418; Invitrogen Corp, Carlsbad, CA). Среду в 96-луночных планшетах заменяют на 4 день на среду SFM4CHO, дополненную 8 mM L-глутамина, 0,1 mM гипоксантина натрия, 0,016 mM тимидина и 500 мг/л генетицина. После культивирования еще в течение двух недель в среде для селекции выжившие клетки образуют хорошо очерченные колонии. Клоны оценивают количественным методом Spot-Blot. Максимально продуцирующие колонии трипсинизируют и переносят для размножения в одну лунку 24-луночного планшета.

Для скрининга на колонии клеток-суперпродуцентов B2B3-1 используют семидневный анализ на продуктивность. После размножения клетки в 24-луночных планшетах оставляют для пролиферации в

течение семи дней в среде SFM4CHO, дополненной 8 мМ L-глутамина, 0,1 мМ гипоксантина натрия и 0,016 мМ тимидина. Определяют концентрацию B2B3-1 в отработанных средах. Клоны с максимальной продуктивностью переносят для размножения во встряхиваемые колбы на 125 мл с перегородками (на качалке). Семидневный эксперимент во встряхиваемой колбе в среде SFM4CHO, дополненной 8 мМ L-глутамина, 0,1 мМ гипоксантина натрия и 0,016 мМ тимидина, используют для скрининга пула клеток для выращивания и продуцирования B2B3-1.

Пример 34. Второй раунд трансфекции гена.

Пул клеток-суперпродуцентов, установленный в первом раунде трансфекции (см. выше), трансфицируют второй раз с целью повышения продукции. За 24 ч до трансфекции пул клеток (суб)пересевают при плотности $1,0 \times 10^6$ клеток/мл в SFM4CHO (бессывороточной) среде, дополненной 8 мМ L-глутамина, 0,1 мМ гипоксантина натрия и 0,016 мМ тимидина. В день трансфекции клетки ресуспендируют в среде OptiMEM (Invitrogen Corp, Carlsbad, CA) и 40000 клеток помещают в каждую лунку 24-луночного планшета. При первой трансфекции плазмиду экспрессии B2B3-1 и плазмиду резистентности к гигромицину (фиг. 32; pTK-Hyg (Clontech, Mountain View, CA)) смешивают в молярном соотношении 50:1 (B2B3-1:резистентности к гигромицину). Затем смесь плазмид смешивают с катионным липидным агентом трансфекции (Lipofectamine LTX, Invitrogen Corp) и оставляют на 30 мин для образования комплекса липид/ДНК. Затем комплекс ДНК/липид прибавляют к пулу клеток и 24-луночные планшеты помещают в термостат при 37°C, 5% CO₂.

Пример 35. Селекция и скрининг на клетки-суперпродуценты из второй трансфекции.

Содержимое каждой лунки для трансфекции отмывают PBS, трипсинизируют и распределяют в два 96-луночные планшета. Используемая питательная среда содержит DMEM/F12, дополненную 10% FBS (Invitrogen Corp, Carlsbad, CA) и 400 мг/л гигромицина В (Invitrogen Corp). Среда в 96-луночных планшетах заменяют на 4 день на среду Hyclone SFM4CHO, дополненную 8 мМ L-глутамина, 0,1 мМ гипоксантина натрия, 0,016 мМ тимидина и 400 мг/л гигромицина В. После селекции еще в течение двух недель выжившие клетки образуют хорошо очерченные колонии. Клоны оценивают количественным методом Spot-Blot. Максимально продуцирующие колонии трипсинизируют и переносят для размножения в одну лунку 24-луночного планшета.

Для скрининга на колонии клеток-суперпродуцентов B2B3-1 используют семидневный анализ на продуктивность. После размножения клетки оставляют для пролиферации в течение семи дней и определяют концентрацию B2B3-1 в отработанных средах.

Клоны с максимальной продуктивностью из 24-луночных планшетоов переносят для размножения во встряхиваемые колбы на 125 мл с перегородками (на качалке) со средой Hyclone SFM4CHO, дополненной 8 мМ L-глутамина, 0,1 мМ гипоксантина натрия и 0,016 мМ тимидина. Семидневное исследование в колбе для встряхивания используют для скрининга пула клеток для выращивания и продуцирования B2B3-1. Отработанные среды анализируют количественно, используя Protein Aresin и ВЭЖХ хроматограф.

Пример 36. Клонирование методом серийных разведений.

Характеризующуюся наилучшим ростом и наивысшей продуктивностью колонию клеток, продуцирующих B2B3-1, идентифицированную в анализе продуктивности, переносят из встряхиваемой колбы на 125 мл в пять 96-луночных планшетоов с концентрацией клеток, рассчитанной так, чтобы получить одну клетку/лунка. 96-луночные планшеты помещают в термостат при 37°C и 5% CO₂. Лунки изучают каждые две недели, следя за образованием колоний. Колонии, образующиеся из одной клетки, идентифицируют на основании симметричной формы колонии. Лунки, содержащие такие колонии, отмечают для последующего скрининга с использованием 7-дневного анализа в 24-луночном планшете и 7-дневного анализа во встряхиваемой колбе на 125 мл.

Второй раунд клонирования методом серийных разведений проводят аналогично первому раунду. Проверку с дополнительной подпиткой 100 мл проводят для того, чтобы подтвердить выбор клона. "Предпосевной" фонд (банк) хранят в замороженном виде.

Пример 37. Приготовление B2B3-1.

B2B3-1 можно вводить раз в неделю с помощью внутривенного вливания (инфузии) в течение 60 или 90 мин в зависимости от переносимости пациентом. B2B3-1 можно приготовить в стерильном 20 мМ растворе L-гистидина гидрохлорида, 150 мМ натрия хлорида, pH 6,5 с концентрацией 25 мг/мл для введения пациенту (например, человеку).

Пример 38. Лечение рака молочной железы.

HSA линкер по изобретению (например, B2B3-1; SEQ ID NO: 16) можно вводить пациенту с диагностированным раком молочной железы. Например, пациента, у которого диагностирована раковая опухоль, экспрессирующая высокие уровни рецепторов эпидермального фактора роста, таких как ErbB2 (HER2/neu), можно лечить HAS линкером, соединенным с ErbB2-связывающим элементом. Врач, лечащий пациента с диагностированным раком молочной железы, может вводить HSA линкер по изобретению, подходящий и способный принести наибольшую терапевтическую пользу пациенту. Отбор, например, связывающих элементов, соединенных с HSA линкером по изобретению, можно проводить с учетом

клинических показателей пациента и конкретного варианта рака. Например, генотипическое или гистологическое исследование материала, взятого при биопсии опухоли, может выявить повышенную экспрессию ErbB2, это показывает, что HSA линкер по изобретению, который включает анти-ErbB2 связывающий элемент (например, B2B3-1), можно использовать для терапии.

В одном варианте изобретения B2B3-1 можно вводить пациенту с диагностированным раком молочной железы раз в неделю с помощью внутривенного вливания в течение 60 или 90 мин в зависимости от переносимости пациентом. B2B3-1 можно приготовить в стерильном 20 мМ растворе L-гистидина гидрохлорида, 150 мМ натрия хлорида, pH 6,5 с концентрацией 25 мг/мл для введения пациенту (например, человеку). Врач-клиницист, наблюдающий за введением B2B3-1 или любого HSA линкера по изобретению, может руководствоваться обычной практикой приготовления и введения дозы, чтобы определить соответствующий курс лечения для любого данного пациента.

Помимо этого, изобретение включает совместное введение одного или более терапевтических лекарств или соединений в комбинации с HSA линкером по изобретению (например, B2B3-1; SEQ ID NO: 16), например обычная химиотерапевтическая схема лечения рака молочной железы включает доксорубин, циклофосфамид и паклитаксел. Или же врач-клиницист может вводить HSA линкер по изобретению (например, B2B3-1) в комбинации с хирургической операцией или лучевой терапией для лечения рака молочной железы нуждающегося в этом пациента.

Пример 39. Лечение рака яичника.

HSA линкер по изобретению можно вводить пациенту с диагностированным раком яичника (карциномой яичника), например пациента, у которого диагностирована раковая опухоль, экспрессирующая высокие уровни рецепторов эпидермального фактора роста, таких как ErbB2 (HER2/neu), можно лечить HAS линкером, соединенным с ErbB2-связывающим элементом. Врач, лечащий пациента с диагностированным раком яичника, может вводить HSA линкер по изобретению, подходящий и способный принести наибольшую терапевтическую пользу пациенту. Отбор, например, связывающих элементов, соединенных с HSA линкером по изобретению, можно проводить с учетом клинических показателей пациента и конкретного варианта рака. Например, генотипическое или гистологическое исследование материала, взятого при биопсии опухоли (биоптата), может выявить повышенную экспрессию ErbB2 или других молекул для нацеливания (например, сверхэкспрессирующих рецепторов или лигандов, специфических к раковой опухоли), на которые можно нацеливаться с помощью HSA линкера по изобретению, это показывает, что HSA линкер по изобретению, который включает анти-ErbB2 связывающий элемент (например, B2B3-1), можно использовать для терапии.

В одном варианте изобретения B2B3-1 можно вводить пациенту с диагностированным раком яичника раз в неделю с помощью внутривенного вливания в течение 60 или 90 мин в зависимости от переносимости пациентом. B2B3-1 можно приготовить в стерильном 20 мМ растворе L-гистидина гидрохлорида, 150 мМ натрия хлорида, pH 6,5 с концентрацией 25 мг/мл для введения пациенту (например, человеку). Врач-клиницист, наблюдающий за введением B2B3-1 или любого HSA линкера по изобретению для лечения рака яичника, может руководствоваться обычной практикой приготовления и введения дозы (например, интраперитонеальной инъекцией), чтобы определить соответствующий курс лечения для любого данного пациента.

Помимо этого, изобретение включает совместное введение одного или более терапевтических лекарств или соединений в комбинации с HSA линкером по изобретению (например, B2B3-1; SEQ ID NO: 16). Или же врач-клиницист может вводить HSA линкер по изобретению в комбинации с хирургической операцией или лучевой терапией для лечения рака яичника у нуждающегося в этом пациента.

Пример 40.

Конъюгаты HSA линкера по изобретению можно конструировать, используя один или более элементов (группы A-E), приведенных в табл. 5. В частности, HSA линкер по изобретению, который показан как группа C в табл. 5, может включать один или более связывающих элементов, выбранных из групп A и E, показанных в табл. 5. Помимо этого, конъюгаты HSA линкера могут также включать один или более пептидных коннекторов, которые можно выбирать из групп B и D в табл. 5, на каждом аминоконце HSA линкера. Пептидные коннекторы могут быть повторяющимися или усеченными, что делает коннекторную последовательность длиннее или короче.

Таблица 5

Группа А Аминоконцевой связывающий элемент	Группа В Аминоконцевой пептидный коннектор	Группа С HSA	Группа D Карбокси- концевой пептидный коннектор	Группа Е Карбокси- концевой связывающий элемент
H3 (SEQ ID NO:26) B1D2 (SEQ ID NO:27) A5 (SEQ ID NO:28) ML3.9 (SEQ ID NO:29) B12 (SEQ ID NO:30) F4 (SEQ ID NO:31) F5B6H2 (SEQ ID NO:32)	AAAL (SEQ ID NO:5) AAS AAQ	mHSA (SEQ ID NO:1) wHSA (SEQ ID NO:3)	AAAL (SEQ ID NO:5) AAS AAQ	H3 (SEQ ID NO:26) B1D2 (SEQ ID NO:27) A5 (SEQ ID NO:28) ML3.9 (SEQ ID NO:29) B12 (SEQ ID NO:30) F4 (SEQ ID NO:31) F5B6H2 (SEQ ID NO:32)

Изобретение включает конкретные варианты HSA линкеров, полипептидных коннекторов и связывающих элементов, обсуждавшихся выше. В табл. 6 приводятся десять конъюгатов HSA линкера с переносными ErbB2- или ErbB3-связывающими элементами, а также полипептидные коннекторы на amino- и карбоксиконцах HSA линкера по изобретению.

Таблица 6

Агент изобретению	по	Аминоконцевой связывающий элемент	N- концевой коннектор	HSA	C- концевой коннектор	Карбокси- концевой связывающий элемент
B2B3-1 (SEQ ID NO: 16)	ID	H3 (SEQ ID NO: 26)	AAS	mHSA (SEQ ID NO: 1)	AAAL (SEQ ID NO:5)	B1D2 (SEQ ID NO: 27)
B2B3-2 (SEQ ID NO: 17)	ID	A5 (SEQ ID NO:28)	AAS	mHSA (SEQ ID NO: 1)	AAAL (SEQ ID NO:5)	B1D2 (SEQ ID NO: 27)
B2B3-3 (SEQ ID NO: 18)	ID	A5 (SEQ ID NO:28)	AAS	mHSA (SEQ ID NO: 1)	AAAL (SEQ ID NO:5)	F5B6H2 (SEQ ID NO:32)
B2B3-4 (SEQ ID NO: 19)	ID	A5 (SEQ ID NO: 28)	AAS	mHSA (SEQ ID NO: 1)	AAAL (SEQ ID NO:5)	ML3.9 (SEQ ID NO: 29)
B2B3-5 (SEQ ID NO: 20)	ID	B12 (SEQ ID NO: 30)	AAS	mHSA (SEQ ID NO: 1)	AAAL (SEQ ID NO:5)	B1D2 (SEQ ID NO: 27)
B2B3-6 (SEQ ID NO: 21)	ID	B12 (SEQ ID NO: 30)	AAS	mHSA (SEQ ID NO: 1)	AAAL (SEQ ID NO:5)	F5B6H2 (SEQ ID NO:32)
B2B3-7 (SEQ ID NO: 22)	ID	F4 (SEQ ID NO: 31)	AAS	mHSA (SEQ ID NO: 1)	AAAL (SEQ ID NO:5)	B1D2 (SEQ ID NO: 27)
B2B3-8 (SEQ ID NO: 23)	ID	F4 (SEQ ID NO:31)	AAS	mHSA (SEQ ID NO: 1)	AAAL (SEQ ID NO:5)	F5B6H2 (SEQ ID NO:32)
B2B3-9 (SEQ ID NO: 24)	ID	H3 (SEQ ID NO: 26)	AAS	HSA (SEQ ID NO: 3)	AAAL (SEQ ID NO:5)	B1D2 (SEQ ID NO: 27)
B2B3-10 (SEQ ID NO: 25)	ID	H3 (SEQ ID NO: 26)	AAS	mHSA (SEQ ID NO: 1)	AAAL (SEQ ID NO:5)	F5B6H2 (SEQ ID NO:32)

Список последовательностей

SEQ ID NO: 1

Человеческий сывороточный альбуминовый (HSA) линкер с заменами C34S и N503Q ("mHSA")

Аминокислотная последовательность

DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAE
NCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFQHKDDNPPLRLVRPEV
DVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLP
KLDELREDEGKASSAKQRLKCSLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTK
VHTECCHGDLLCADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLEKSHCIAEVENDEMPAD
LPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLRLAKTYETTLEKCC
AAADPHCEYAKVFDEFKPLVEEPQNLKQNCLEFQLEGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTPT
LVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCCTESLV
NRRPCFSALEVDETYVPKEFQAEFTTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL
KAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAEKGKLVAAASQAALGL

SEQ ID NO: 2

Человеческий сывороточный альбуминовый (HSA) линкер с заменами C34S и N503Q ("mHSA")

Нуклеотидная последовательность

GACGCTCACAAGAGCGAAGTGGCACATAGGTTCAAAGATCTGGGCGAAGAGAACTTTA
AGGCCCTCGTCTGATCGCTTTTCGCACAGTACCTCCAGCAGTCTCCCTTTGAAGATCAC
GTGAAACTGGTCAATGAGGTGACCGAATTTGCCAAGACATGCGTGGCTGATGAGAGTG
CAGAAAACCTGTGACAAATCACTGCATACTCTCTTTGGAGATAAGCTGTGCACCGTTCGCC
ACACTCAGAGAGACTTATGGGGAAATGGCTGACTGTTGCGCAAAACAGGAGCCTGAAC
GGAATGAGTGTTCTCCAGCACAAGGATGACAACCCAAATCTGCCCGCCTCGTGCGA
CCTGAGGTGCGATGTGATGTGCACCGCTTTTCATGACAACGAAAGAGACATTCTGAAGA
AATACCTGTATGAAATTGCTCGTAGGCACCCATACCTTTATGCCCGCGAGCTCCTGTTCT
TTGCAAGAGATACAAAGCTGCCTTCACTGAATGTTGCCAGGCAGCTGATAAGGCCCGC
ATGTCTCCTGCCTAAACTGGACGAGCTCCGGGATGAAGGTAAGGCTTCCAGCGCCAAA
CAGCGCCTGAAGTGCGCTTCTCTCCAGAAGTITGGCGAGCGAGCAITCAAAGCCTGGGC
TGTGGCCCGTCTCAGTCAGAGGTTTGC AAAGGCAGAAATTTGCTGAGGTCTCAAACTGG
TGACCGACCTCACAAGGTCCATACTGAGTGTTGCCACGGAGATCTGCTGGAATGTGCC
GACGATAGAGCAGACCTCGCTAAATATATCTGCGAGAATCAGGATTCCATTAGCTCTAA
GCTGAAAGAATGTTGCGAGAAGCCCTCCTGGAAAAGAGTCATTGTATCGCCGAGGTG
GAAAACGACGAGATGCCAGCAGATCTGCCATCACTCGCTGCCGACTTTGTGGAATCCA
AAGATGTCTGCAAGAAATTACGAGAGGCTAAAGACGTGTTCTGGGGATGTTTCTGTAT
GAGTACGCCCCGGCGTCAACCGATTATAGCGTCTGCTCCTGCTCCGACTGGCAAAGAC
CTACGAAAACAACCTCTGGAGAAATGTTGCGCTGCCGACAGCCCTCATGAATGTTATGCTA
AGGTGTTGATGAGTTTAAAGCCACTCGTGAAGAGCCCCAGAACCTGATTAAACAGAA
TTGCGAACTGTTGAGCAGCTCGGTGAATACAAGTTTCAGAACGCCCTGCTCGTGCCTT
ATACCAAAAAGGTCCCTCAGGTGTCTACCACTCTGGTGGAGGTCAAGTAAATCT
GGGCAAGTGGGATCAAAGTGTGCAAAACACCCCGAGGCAAGAGAAATGCCTTGTGCT

GAAGATTACCTCTCCGTCGTGCTGAACCAAGCTCTGCGTGTGCATGAAAAGACCCAGT
 CAGCGATCGGGTGACAAAATGTTGCACCGAATCTCTGGTCAATCGCCGACCCGTGTTCA
 GTGCCCTCGAAGTGGACGAACTTATGTGCCTAAGGAGTTTCAGGCTGAAACATTCACC
 TTTCACGCCGATATCTGCACTCTGTCCGAGAAAAGAAAGGCAGATTAAAGAAACAGACAG
 CACTGGTCGAGCTCGTGAAGCATAAACCAAGGCTACCAAGGAGCAGCTGAAAGCCGT
 CATGGACGATTTGCGCAGCTTTTGTGGAAAAGTGTGCAAAGCCGACGATAAGGAGACT
 TGTTCGCAAGAAGAGGGGAAAAAGCTCGTGGCTGCCAGCCAGGCAGCTCTGGGTCTG

SEQ ID NO: 3

Человеческий сывороточный альбумин (HSA)

Аминокислотная последовательность

DAHKSEVAHRFKIDIGRENFKALVLIAFAQYLQCCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAE
 NCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLOHKDDNPPLRLVRPEV
 DVMCTAFHDNEETFLKKVLYEIAARRHPYFYAPELLFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLP
 KLDELREDEGKASSAKQRLKASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPAEFAEVSKLVDTLTK
 VHTCCGHGDLLECADDRADLAKYICENQDISSKLKECCEKPLEKSHCIAEVENDEMPAD
 LPSLAADPFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLRLAKTYETLEKCC
 AAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLKQNCLEFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPT
 LVEVSRNLGKVGSKCKHPKAEKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLV
 NRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFIADICTLSEKERQIKKQTLVELVKHKPKATKEQL
 KAVMDDFAAFVEKCKKADDKETCFEEGKKLVAASQAALGL

SEQ ID NO: 4

Человеческий сывороточный альбумин (HSA)

Нуклеотидная последовательность

GATGCACACAAGAGTGAGGTTGCTCATCGGTTTAAAGATTTGGGAGAAGAAAATTTCA
 AAGCCTTGGTGTTGATTGCCCTTGGTCAGTATCTTCAGCAGTGTCATTGGAAGATCATG
 TAAATATTAGTAATGAAGTAACTGAATTTGCAAAAACATGTGTAGCTGATGAGTCAGC
 TGAAAATTGTGACAAATCACTTCATACCCCTTTTGGAGACAAATTATGCACAGTTGCAA
 CTCTTCGTGAAACCTATGGTGAAATGGCTGACTGCTGTGCAAAACAAGAACCTGAGAG
 AAATGAATGCTTCTTGAACACAAAGATGACAACCCAAACCTCCCCGATTGGTGAGA
 CCAAGAGGTTGATGTGATGTGCACTGCTTTTCATGACAAATGAAGAGACATTTTGAAAAA
 ATACTTATATGAATTGCCAGAAAGACATCCTTACTTTATGCCCCGGAACTCCTTTTCTT
 TGCTAAAAGGTATAAAGCTGCTTTACAGAATGTTGCCAAGCTGCTGATAAAGCTGCCT
 GCCTGTTGCCAAAGCTCGATGAACITCGGGATGAAGGGAAGGCTTCGTCTGCCAAACA
 GAGACTCAATGTGCCAGTCTCCAAAAATTTGGAGAAAAGAGCTTTCAAAGCATGGGCA
 GTGGCTCGCTGAGCCAGAGATTTCCCAAAAGCTGAGTTTGCAGAAAGTTTCCAAGTTAGT
 GACAGATCTTACCAAAGTCCACACGGAATGCTGCCATGGAGATCTGCTTGAATGTGCTG
 ATGACAGGGCGGACCTTGCCAAAGTATATCTGTGAAAAATCAGGATTTCGATCTCCAGTAA
 ACTGAAGGAATGCTGTGAAAAACCTCTGTTGGAAAAATCCCACTGCATTGCCGGAAGTG
 GAAAATGATGAGATGCTGCTGACTTGCCTTCATTAGCTGCTGATTTTGTGAAAGTAA

GGATGTTTGCAAAAACTATGCTGAGGCAAAGGATGTCTTCCTGGGCATGTTTTGTATG
 AATATGCAAGAAGGCATCCTGATTACTCTGTCGTGCTGCTGCTGAGACTTGCCAAGACA
 TATGAAACCACTCTAGAGAAAGTGTGTGCCGCTGCAGATCCTCATGAATGCTATGCCAA
 AGTGTTCGATGAATTTAAACCTCTTGTGGAAGAGCCTCAGAATTAAATCAAAACAAAAC
 GTGAGCTTTTTAAGCAGCTTGGAGAGTACAAATTCAGAATGCGCTATTAGTTCGTTAC
 ACCAAGAAAGTACCCCAAGTGTCAACTCCAACCTTGTAGAGGTCTCAAGAAACCTAG
 GAAAAGTGGGCAGCAAATGTTGTAACATCCTGAAGCAAAAAGAATGCCCTGTGCAGA
 AGACTATCTATCCGTGGTCTGAACCAAGTTATGTGTGTTGCATGAGAAAAACGCCAGTAA
 GTGACAGAGTCACAAAATGCTGCACAGAGTCCTTGGTGAACAGGCGACCATGCTTTTC
 AGCTCTGGAAGTCGATGAAACATACGTTCCCAAAGAGTTAAATGCTGAAACATTCACT
 TCCATGCAGATATATGCACACTTTCTGAGAAGGAGAGACAAATCAAGAAACAAAAC
 ACTTGTGAGCTTGTGAAACACAAGCCCAAGGCAACAAAAGAGCAACTGAAAGCTGTT
 ATGGATGATTTTCGAGCTTTTGTAGAGAAAGTGTGCAAGGCTGACGATAAGGAGACCT
 GCTTTGCCGAGGAGGGTAAAAAACTTGTGTGCTCAAGTCAAGCTGCCTTAGGCTTA

SEQ ID NO: 5**Полипептидный коннектор****Аминокислотная последовательность**

AAAL

SEQ ID NO: 6**Человеческий сывороточный альбуминовый (HSA) линкер с заменами C34S и N503Q ("mHSA") и полипептидный коннектор****Аминокислотная последовательность**

AASDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIIFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVA
 DESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFQHKDDNPPLP
 RLVRPEVDVMCTAFHDNEETFI.KKYLVEIARRHPYFYAPELFFAKRYKAAFTGCCQAA
 DKAACLLPKLDELDEGKASSAKQRLKCAASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPAEFAE
 VSKLVTDLTGVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICFNQDSISSKLFCECEKPLLEKSHCI
 AEFVNDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLL
 RLAKTYEITLHKCCAAADPHCEYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEQLGEYKFNAL
 LLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLH
 EKTVPVSDRVTKCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFQAETFTFHADICTLSEKERQIK
 KQIALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKKADDKETCFABEGKKLVAAASQA
 ALGL

SEQ ID NO: 7**Человеческий сывороточный альбуминовый (HSA) линкер с заменами C34S и N503Q ("mHSA") и полипептидный коннектор****Аминокислотная последовательность**

AAQDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIIFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVA
 DESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFQHKDDNPPLP

RLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLVEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTTECCQAA
DKAACLLPKLDELDEGKASSAKQRLKASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPAEFAE
VSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCI
AEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLL
RLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLKQNCLEFEQLGEYKFQNA
LLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEYLSVVLNQLCVLH
EKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFQAETFTFHADICTLSEKERQIK
KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKCKADDKETCFAEEGKKLVAASQA
ALGL

SEQ ID NO: 8

Человеческий сывороточный альбуминовый (HSA) линкер с заменами C34S и N503Q ("mHSA") и полипептидный коннектор

Аминокислотная последовательность

DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIFAQYLQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADES
AENCDSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLOHKDDNPRLV
RPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLVEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTTECCQAA
AACLLPKLDELDEGKASSAKQRLKASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPAEFAEVS
KLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAE
VENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRL
AKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLKQNCLEFEQLGEYKFQNAL
LVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEYLSVVLNQLCVLHEK
TPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFQAETFTFHADICTLSEKERQIKQ
TALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAAL
GLAAAL

SEQ ID NO: 9

Человеческий сывороточный альбуминовый (HSA) линкер с заменами C34S и N503Q ("mHSA") и полипептидный коннектор

Аминокислотная последовательность

AASDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIFAQYLQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVA
DESAENCDSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLOHKDDNPRLP
RLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLVEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTTECCQAA
DKAACLLPKLDELDEGKASSAKQRLKASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPAEFAE
VSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCI
AEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLL
RLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLKQNCLEFEQLGEYKFQNA
LLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEYLSVVLNQLCVLH
EKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFQAETFTFHADICTLSEKERQIK
KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKCKADDKETCFAEEGKKLVAASQA
ALGLAAAL

SEQ ID NO: 10

Человеческий сывороточный альбуминовый (HSA) линкер с заменами C34S и N503Q ("mHSA") и полипептидный коннектор
Аминокислотная последовательность

AASDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIQFAQYLQQSPFEDIIVKLVNEVTEFAKTCVA
 DESAENCDSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFQHKDDNPNL
 RLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTCCQAA
 DKAACLLPKLDELDEGKASSAKQRLKCSLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPAEFAE
 VSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLECCCKPLLEKSHCI
 AEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLL
 RLAKTYETTLKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLKQNCLEFEQLGEYKFNQNA
 LLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLH
 EKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFQAETFTFHADICTLSEKERQIK
 KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKKADDKETCFABEGKKLVAASQA
 ALGLAAAL

SEQ ID NO: 11

Человеческий сывороточный альбуминовый (HSA) линкер и полипептидный коннектор
Аминокислотная последовательность

AASDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIQFAQYLQQCFEDHVKLVNEVTEFAKTCVA
 DESAENCDSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFQHKDDNPNL
 RLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTCCQAA
 DKAACLLPKLDELDEGKASSAKQRLKCSLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPAEFAE
 VSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLECCCKPLLEKSHCI
 AEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLL
 RLAKTYETTLKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLKQNCLEFEQLGEYKFNQNA
 LLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLH
 EKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFQAETFTFHADICTLSEKERQIK
 KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKKADDKETCFABEGKKLVAASQA
 ALGL

SEQ ID NO: 12

Человеческий сывороточный альбуминовый (HSA) линкер и полипептидный коннектор
Аминокислотная последовательность

AAQDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIQFAQYLQQCFEDHVKLVNEVTEFAKTCVA
 DESAENCDSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFQHKDDNPNL
 RLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTCCQAA
 DKAACLLPKLDELDEGKASSAKQRLKCSLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPAEFAE
 VSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLECCCKPLLEKSHCI
 AEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLL
 RLAKTYETTLKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLKQNCLEFEQLGEYKFNQNA
 LLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLH

EKTPVSDRVTKCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIK
KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAEFGKKLVAASQA
ALGL

SEQ ID NO: 13

Человеческий сывороточный альбуминовый (HSA) линкер и полипептидный коннектор

Аминокислотная последовательность

DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIIFAQYLQCCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADES
AENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLOHKDDNPPLRLV
RPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLVEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTCCQAADK
AACLLPKLDELDEGKASSAKQRLKCSLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPAEFAEVS
KLVTDLTGVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLEKSHCIAE
VENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLRL
AKTYETTLKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLKQNCLEQLGEYKFNALL
VRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLOKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEK
TPVSDRVTKCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQ
TALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAEFGKKLVAASQAAL
GLAAAL

SEQ ID NO: 14

Человеческий сывороточный альбуминовый (HSA) линкер и полипептидный коннектор

Аминокислотная последовательность

AASDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIIFAQYLQCCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVA
DESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLOHKDDNPPLRLV
RPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLVEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTCCQAADK
DKAACLLPKLDELDEGKASSAKQRLKCSLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPAEFAE
VSKLVTDLTGVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLEKSHCIAE
VENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLRL
AKTYETTLKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLKQNCLEQLGEYKFNALL
VRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLH
EKTTPVSDRVTKCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIK
KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAEFGKKLVAASQA
ALGLAAAL

SEQ ID NO: 15

Человеческий сывороточный альбуминовый (HSA) линкер и полипептидный коннектор

Аминокислотная последовательность

AAQDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIIFAQYLQCCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVA
DESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLOHKDDNPPLRLV
RPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLVEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTCCQAADK
DKAACLLPKLDELDEGKASSAKQRLKCSLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPAEFAE
VSKLVTDLTGVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLEKSHCIAE
VENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLRL

RLAKTYETTTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGEYKFQNAL
LLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLH
EKTPTVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIK
KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKKADDKETCFAEFGKKLVAASQA
AIGLAAAL

SEQ ID NO: 16

mHSA линкер, полипептидные коннекторы, H3 (антитело против ErbB3) scFv и B1D2 (антитело
против ErbB2) scFv ("B2B3-1")
Аминокислотная последовательность

QVQLQESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANINRDGSA
SYVDSVKGRFTISRDDAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGVGYFDLWGRGTLV
TVSSASTGGGSGGGGSGGGGQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNFVSWY
QQHPGKAPKLMYDVSDRPSGVSDRFGSGKSGNTASLIISGLQADDEADYYCSSYGSST
HVIFGGGTKVTVLGAASDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIIFAQYLQOSPFDHVKL
VNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNE
CFLQHKDDNPPLRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAARRHPYFYAPELLFFAK
RYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDELDEGKASSAKQRLKCSLQKFGERAFAKAWAV
ARLSQRFPAEFAEVSKLVTDLTQVHTECCHGDLLECAADDRADLAKYICENQDSISSKL
KECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYF
YARRHPDYSVVLLRLAKTYETTTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNC
ELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAE
DYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFQAEFTFT
HADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKKADDKETC
FAEFGKKLVAASQAALGLAAALQVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIAW
VRQMPGKGLEYMGLIYPGSDTKYSPSFQGGVITISVDKSVSTAYLQWSSI.KPSDSAVYF
CARHDVGYCTDRCTAKWPEWLGVWGGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGQSVLTPPP
SVSAAPGQKVTISCSGSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDHTNRPAGVPDRFGSGKS
GTSASLAISGRSEDEADYYCASWDYTLGWSVFGGGTKLTVLG

SEQ ID NO:17

B2B3-2 (A5-mHSA-B1D2)

QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFSFNTYDMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIY
YADSVKGRFTISRDNANKNSI.YI.QMNSLRAEDTAVYYCARDGVATTPFDYWGQGTTLV
VSSGGGGSGGGGSGGGGQSALTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQL
PGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFGSGKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSALF
GGGTKLTVLGAASDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIIFAQYLQOSPFDHVKLVNE
VTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFL
QHKDDNPPLRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAARRHPYFYAPELLFFAKRYK
AAFTTECCQAADKAACLLPKLDELDEGKASSAKQRLKCSLQKFGERAFAKAWAVARL
SQRFPAEFAEVSKLVTDLTQVHTECCHGDLLECAADDRADLAKYICENQDSISSKLKEC
CEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYFYAR
RHPDYSVVLLRLAKTYETTTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEF
EQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYL

QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFSNTYDMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYTY
YASVSGGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRADETAQYVYCARDGVAATPFYDWGGQWTLVT
YSSGGGSGSGGGSGGGGGSQVLTPTPPSYSGAPGQVYVITSGSSSNIGAGWDVHWYQVL
PGTAPKLLIYGNSNRPSPGVDRFSGSKSGTSASLATITGLQAEDEADYYCQSYDSSLALF
GGGTKLTVLGAASDAHKSEVAHRFKLGEENFKALVLIAFQAQYLOQSPFEDHWKLVNE
VTEFAKTCVDAESAECDKSLHFTLGDGKLCFVATLRETYGEMADCAKQEPERNECFL
QHKDDNPNLRVLRPEVDVMTAFHNDNETFLKKYLFIARRHPYFYAPPELLFFAKRYK
AAFTCECCQAADKAACLPLKDELREDEGKASSAKQRLKCAASLQKFGERAFKAWAVALR
SQRFPKAEFAEVSKLVDLTLCVHTECHGDDLLLECAADRADLAKYICENQDSISSKLKEC
CEKPLLEKSHLLAEVNDENMADPLCSLAADFVEKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYAR
RHPDYSSVLLRLAKETYETTLKCAAADPFESYAKVDFEFLKLPVEEPQNLIKQNCFL
EQLGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTPTI.VEVSRLGKVGSKCKHPEAKRMPCEADYL

SVVLNQLCVLIEKTPVSDRVTKCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFQAETFTFHADI
 CTLSEKERQIKKQTALVELVKIIPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKKADDKETCFAE
 GKKLVAASQAALGLAALQVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIAWVRQ
 MPKGLEYMGLIYPGDSDTKYSPSFQGGVTISVDKSVSTAYLQWSSLKPSDSAVYFCAR
 HDVGYCSSNCAKWPEYFQHWGGGTLVTSSGGGGSSGGGGSSQSVLTQPPSVSA
 APGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDHTNRPAGVPDRFSGSKSGTSA
 SLAISGRSEADYYCASWDYTLSGWVFGGGTKLTVLG

SEQ ID NO:20

B2B3-5 (B12-mHSA-B1D2)

QVQLVQSGGGLVQPGRSIRISCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSI
 GYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRPEDTAVYYCARDLGAKQWLEGFDYWGQG
 TLVTVSSASTGGGGSGGGSGGGSSYELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSTRSYYAS
 WYQKPKGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSTSGNSASLTITGAQAEDEADYYCNSRDS
 SGNHWVFGGGTKVTVLGAASDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQSPFED
 HVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEP
 ERNECFQHKDDNPRLPRLVRPEVDMCTAFHDNEETFLKKYLVEIARRHPYFYAPELL
 FFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLPKLDELDEGKASSAKQRLKCAQLQKFGERAFAKA
 WAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKEVTECCIGDLLECADDRADLAKYICENQDSIS
 SKLKECKEPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPDLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMF
 LYEYARRHPDYSVVLLRLAKTYETTLKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLK
 QNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKKHPEAKRMP
 CAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFQAET
 FTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKKADDK
 ETCFAEEGKKLVAASQAALGLAALQVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWI
 AWVRQMPGKLEYMGLIYPGDSDTKYSPSFQGGVTISVDKSVSTAYLQWSSLKPSDSA
 VYFCARHDVGYCTDRTCAKWPEWLGWVGQTLVTSSGGGGSSGGGGSSQSVLTQPPSVSA
 APGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDHTNRPAGVPDRFS
 GSKSGTSASLAISGRSEADYYCASWDYTLSGWVFGGGTKLTVLG

SEQ ID NO:21

B2B3-6 (B12-mHSA-F5B6H2)

QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSI
 GYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRPEDTAVYYCARDLGAKQWLEGFDYWGQG
 TLVTVSSASTGGGGSGGGSGGGSSYELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSTRSYYAS
 WYQKPKGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSTSGNSASLTITGAQAEDEADYYCNSRDS
 SGNHWVFGGGTKVTVLGAASDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQSPFED
 HVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEP
 ERNECFQHKDDNPRLPRLVRPEVDMCTAFHDNEETFLKKYLVEIARRHPYFYAPELL
 FFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLPKLDELDEGKASSAKQRLKCAQLQKFGERAFAKA
 WAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKEVTECCIGDLLECADDRADLAKYICENQDSIS
 SKLKECKEPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPDLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMF
 LYEYARRHPDYSVVLLRLAKTYETTLKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLK
 QNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKKHPEAKRMP

CAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFQAET
 FTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKKADDDK
 ETCFAEEGKKLVAAASQAALGLAAALQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSYA
 MSWVRQAPGKGLEWVSAISGRGDNTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED
 TAVYYCAKMTSNAVGFQYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGSQSVLTQPPSYVSGA
 PGQRVTISCTGRHSNIGLYGVHWYQQLPGTAPKLLIYGNTNRPSGVPDRFSGFKSGTSA
 SLAITGLQAEDEADYYCQSYDRRTPGWVFGGGTKLTVLG

SEQ ID NO:22
 B2B3-7 (F4-mHSA-B1D2)

QVQLQESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTISGSGGST
 YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGYSSSWSEVASGYWGQG
 TLVTVSSASTGGGGSGGGSGGGGSAIVMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLG
 WYQKAGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDFFATYFCQQAHSF
 PPTFGGGTKVEIKRGAASDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIQFAQYLQSPFEDHVK
 LVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERN
 ECFLQHKDDNPRLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAARRHPYFYAPELFFA
 KRYKAAFTTECCQAADKAAACLPKLDDELDEGKASSAKQRLKCAQLQKFGERAFAKAWA
 VARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSK
 LKECEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPALAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLY
 EYARRHPDYSVLLRLAKTYETTLKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQN
 CELFEQLGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKKHPEAKRMPCA
 EDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFQAETFT
 FHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKKADDDKFT
 CFAEEGKKLVAAASQAALGLAAALQVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIA
 WVRQMPGKGLEYMGLIYPGDSDTKYSPSPGQVTISVDKSVSTAYLQWSSLKPSDSAV
 YFCARHDVGYCTDRTCAKWPEWLGWVGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGSQSVLT
 QPPSYSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDHTNRPAAGVDPDRFS
 SKSGTASALISGRSEDEADYYCASWDYTLGWSVFGGGTKLTVLG

SEQ ID NO:23
 B2B3-8 (F4-mHSA-F5B6H2)

QVQLQESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTISGSGGST
 YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGYSSSWSEVASGYWGQG
 TLVTVSSASTGGGGSGGGSGGGGSAIVMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLG
 WYQKAGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDFFATYFCQQAHSF
 PPTFGGGTKVEIKRGAASDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIQFAQYLQSPFEDHVK
 LVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERN
 ECFLQHKDDNPRLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAARRHPYFYAPELFFA
 KRYKAAFTTECCQAADKAAACLPKLDDELDEGKASSAKQRLKCAQLQKFGERAFAKAWA
 VARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSK
 LKECEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPALAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLY
 EYARRHPDYSVLLRLAKTYETTLKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQN
 CELFEQLGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKKHPEAKRMPCA

EDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFQAETFT
FHADICTLSEKERQIKKQATLVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKCKADDKET
CFAEEGKKLVAAASQAALGLAAALQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSYAMS
WVRQAPGKGLEWVSAISGRGDNTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTA
VYYCAKMTSNAVGFYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGSQSVLTQPPSVSGAPG
QRTVTSCTGRHSNIGLGYGVHWYQQLPGTAPKLLIYGNTRPSGVPDRFSGSGTSGTSASL
AITGLQAEDEADYYCQSYDRRTPGWVFGGGTKLTVLG

SEQ ID NO:24
B2B3-9 (H3-HSA-B1D2)

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYWMSWVRQAPGKGLEWVANINRDGSA
SYVYDSVKGRFTISRDDAKNSLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDRGVGYFDLWGRGTLV
TVSSASTGGGGSGGGSGGGSGGSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNFVSWY
QQHPGKAPKLMYDVS DRPSGVSDRFSGSKSGNTASLIISGLQADDEADYYC SYGSSST
HVIFGGGTKVTVLGAASDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQY LQQCPFHEDHVK
LVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERN
ECFLQHKDDNPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAARRHPYFYAPELLFFA
KRYKAAFTCECCQAADKAACLLPKLDELDEGKASSAQRLKCA SLQKFGERA FKAWA
VARLSQRFPKAEFAEVSKLVDTLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSK
LKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLP SLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLY
EYARRHPDY SVVLLRLAKTYETTLKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQN
CELFEQLGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKKHPEAKRMPCA
EDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFQAETFT
FHADICTLSEKERQIKKQATLVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKCKADDKET
CFAEEGKKLVAAASQAALGLAAALQVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKSGSYSTSYWIA
WVRQMPGKGLEWYMGLEYMGLIYPGSDTKYSPSFQGGVTISVDKSVSTAYLQWSSLKPSDSA
VYFCARHDVGYCTDRTCAKWP EWLGVWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGSQSVLT
QPPSVSAAPGQKVTISCSGSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDHTNRPAGVPDRFSG
SKSGTSASLAISGRSEDEADYYCASWDYTL SGWVFGGGTKLTVLG

SEQ ID NO:25
B2B3-10 (H3-mHSA-F5B6H2)

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYWMSWVRQAPGKGLEWVANINRDGSA
SYVYDSVKGRFTISRDDAKNSLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDRGVGYFDLWGRGTLV
TVSSASTGGGGSGGGSGGGSGGSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNFVSWY
QQHPGKAPKLMYDVS DRPSGVSDRFSGSKSGNTASLIISGLQADDEADYYC SYGSSST
HVIFGGGTKVTVLGAASDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQY LQQSPFEDHVKL
VNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNE
CFLQHKDDNPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAARRHPYFYAPELLFFA
RYKAAFTCECCQAADKAACLLPKLDELDEGKASSAQRLKCA SLQKFGERA FKAWAV
ARLSQRFPKAEFAEVSKLVDTLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSK
LKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLP SLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLY
YARRHPDY SVVLLRLAKTYETTLKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQN
CELFEQLGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKKHPEAKRMPCA

DYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFQAETFT
HADICTLSEKERQIKKQATLVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKCKADDKETC
FAEEGKKLVAAASQAALGLAAALQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSYAMSW
VRQAPGKGLEWVSAISGRGDNTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVY
YCAKMTSNAVGFYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGSQSVLTQPPSVSGAPGQR
VTISCTGRHSNIGLGYGVHWYQQLPGTAPKLLIYGNTRPSGVPDRFSGSGTSGTSASLAI
TGLQAEDEADYYCQSYDRRTPGWVFGGGTKLTVLG

SEQ ID NO:26
H3 (anti-ErbB3) scFv

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYWMSWVRQAPGKGLEWVANINRDGSA
SYVYDSVKGRFTISRDDAKNSLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDRGVGYFDLWGRGTLV
TVSSASTGGGGSGGGSGGGSGGSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNFVSWY
QQHPGKAPKLMYDVS DRPSGVSDRFSGSKSGNTASLIISGLQADDEADYYC SYGSSST
HVIFGGGTKVTVLG

SEQ ID NO:27
B1D2 (anti-ErbB2)

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKSGSYSTSYWIAWVRQMPGKGLEWYMGLEYMGLIYPGSDT
KYSPSFQGGVTISVDKSVSTAYLQWSSLKPSDSA VYFCARHDVGYCTDRTCAKWP EWL
GVWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGSQSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSNIGN
NYVSWYQQLPGTAPKLLIYDHTNRPAGVPDRFSGSKSGTSASLAISGRSEDEADYYCA
SWDYTL SGWVFGGGTKLTVLG

SEQ ID NO:28
A5 (anti-ErbB3) scFv

QVQLVQSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFNTYDMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIY
YADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDGVAITPFYWGQGLVTV
VSSGGGGSGGGSGGGSGGSQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSNIGAGYDVHWYQQL
PGTAPKLLIYGNTRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSALF
GGGKTLTVLG

SEQ ID NO:29
ML3.9 (anti-ErbB2) scFv

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKSGSYSTSYWIAWVRQMPGKGLEWYMGLEYMGLIYPGSDT
KYSPSFQGGVTISVDKSVSTAYLQWSSLKPSDSA VYFCARHDVGYCSSNCAKWP EYFQ
HWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGSQSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSNIGN
NYVSWYQQLPGTAPKLLIYDHTNRPAGVPDRFSGSKSGTSASLAISGRSEDEADYYCAS
WDYTL SGWVFGGGTKLTVLG

SEQ ID NO: 30**B12 (антн- ErbB3) scFv**

QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSI
 GYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRPEDTAVYYCARDLGAKQWLEGFDYWGQG
 TLVTVSSASTGGGSGGGGSGGGSSYELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYAS
 WYQQKPGQAPVLYYGGKNNRPSGIPDRFSGTSGNSASLTITGAQAEDEADYYCNSRDS
 SGNHWVFGGGKVTVLG

SEQ ID NO: 31**F4 (антн- ErbB3) scFv**

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGSGST
 YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRRAEDTAVYYCAKGYSSSWSEVASGYWGQG
 TLVTVSSASTGGGSGGGGSGGSAIVMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIKNDLG
 WYQQKAGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDFFATYFCQQAHSF
 PPTFGGGTKVEIKRG

SEQ ID NO:32**F5B6H2 (anti-ErbB2) scFv**

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGRGNT
 YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRRAEDTAVYYCAKMTSNAVGFQYWGQGTLV
 TVSSGGGSGGGGSGGQSVLTQPPSVSGAPGQRVITISCTGRHSNIGLGYGVHWYQ
 QLPGTAPKLLIYGNTRPSGVPDRFSGFKSGTSASLAJTGQAEDADYYCQSYDRRTPG
 WVFGGGTKLTVLG

SEQ ID NO:33

с-мус

EQKLISEEDL**SEQ ID NO:34**

гемагглютинин

YPYDVPDYA**SEQ ID NO:35**Гистидиновая метка (HIS₆)

NNNNHH

SEQ TD NO:36

Каспаза 3

Homo sapiens

CAC88866

MENTENSVDKSIKNLEPKIHGSESMDSGMSWDTGYKMDYPEMGLCIHNNKNFHKST
 GMTSRSGTDVDAANLRETFRNLYEVRNKNDLTREIVELMRDVSKEHDSKRSSFVCV

LLSHGEEGIIFGTNGPVDLKKITNFFRGDRCSLTGKPKLFIIQACRGTELDGCIETDSGV
 DDDMACHKIPVDADFLYAYSTAPGYYSWRNSKDGSWFIQSLCAMLKQYADKLEFMHIL
 TRVNRKVATEFESFSFDATFHAKKQIPCIVSMLTKELYFYH

SEQ ID NO: 37

Каспаза 8

Homo sapiens

AAD24962

MDFSRNLYDIGEQLDSEDLASLKFLSLDYIPQRKQEPKDALMLFQRLQEKRMLEESNLS
 FLKELLFRINRLDLITYLNTRKEEMERELQTPGRAQISAYRVMLYQISEEVSRSLSFK
 FLLQEEISKCKLDDDMNLLDTFTEMHKRVILGEGKLDILKRVCAQINKSLLKHIINDYEEF
 SKERSSSLEGSPDEFSNGEELCGVMTISDSPREQDSESQTLDKVYQMKSKPRGYCLIINN
 HNFAKAREKVPKLHSIRDNRNGTHLDAGALTTTFFELHFEIKPHDDCTVEQIYDILKIYQL
 MDHSNMDDGFTCCILSHGDKGHIYGTGQEPPIYELTSQFTGLKGPSLAGKPKVFFIQACQ
 GDNYQKGIPVETDSEEQPYLEMDLSSPQTRYIPDEADFLGMATVNNCVSYRNPAGEWTW
 YIQLCQSLRERCPRGDDILTILTEVNYEVSNNKDDKKNMGKQMPQPTFTLRKKLVFSPD

SEQ ID NO: 38

Гранзим В

Homo sapiens

AAA75490

MQPILLLLAFLLPRADAGEIIGGHEAKPHSRPYMAYLMIWDQKSLKRCGGFLIQDDFV
 LTAHCWGSSINVTLGAHNIKEQPTQQFIPVKRAIPHPAYNPKNFSNDIMLLQLERKAK
 RTRAVQLRLPSNKAQVKPGQTCVAGWGQTAPLGKHSHTLQEVKMTVQEDRKCESD
 LRHYDSTIELCVGDPEIKKTSFKGDSGGPLVCNKVAQGIVSYGRNNGMPRACTKVSS
 FVHWIKKTMKRY

SEQ ID NO: 39

Цитохром с

Homo sapiens NP_061820

MGDVEKGKKIFIMKCSQCHTVEKGGKHKGTGPNLHGLFGRKTGQAPGYSYTAANKNKG
 I IWGEDTLMEYLENPKKYIPGTKMIFVGHIKKKEERADLIAYLKKATNE

SEQ ID NO: 40

Фактор некроза опухолей альфа (TNFα)

Homo sapiens

CAA26669

MSTESMIRDVELAEEALPKKTGGPQGSRRCLFLST.FSFLIVAGATTFLCLLHFGVIGPQR
 EEFPRLSLTSPIAQAVRSSRTPSDKPVAVVANPQAEQQLQWLNRRANALLANGVEL
 RDNQLVVPSEGLYLIYSQVLFKGQGCPSHVLTHHTISRIAVSYQTKVNLLSAIKSPCQRE
 TPEGAEAKPWYEPIYLGGVFQLEKGDRLSAEINRPDYLDFAESGQVYFGIHAL

SEQ ID NO:41

Fas
Homo sapiens
 CA113871

MLGIWTLPLVLTSVARLSSKSVNAQVTDINSKGLELRKTVTTVETQNLEGLHHDGQFC
 HKPCPPGERKARDCTVNGDEPDCVPCQEGKEYTDKAHFSSKCRRCRLCDEGHGLEVEI
 NCTRTQNTKCRCKPNFFCNSTVCEHCDPCTKCEHGHKECTLTSTNTKCKEEVKRKEVQK
 TCRKHKENQGSHESTPLNPETVAINLSDVDLSKYITTIAGVMTLSQVKGfVRKNGVNE
 AKIDEIKNDNVQDTAEQKVQLLRNWHQLHGKKEAYDTLIKDLKKANLCTLAEKIQTIL
 KDITSDESENFRNEIQSLV

SEQ ID NO: 42

Bad (Bcl2 антагонист клеточной смерти)
Homo sapiens
 CAG46757

MFQIPEFEPSEQEDSSSAERGLGPSAGDGPSCGSKHHRQAPGLLWDASHQEQPTSSSH
 HGGAGAVEIRSRHSSYPAGTEDDEGMGEEPSFPRGRSRSAAPPNLWAAQRYGRELRRMS
 DEFVDSFKKGLPRPKSAGTATQMRQSSSWTRVFQSWWDRNLGRGSSAPSQ

SEQ ID NO: 43

Апоптоз- индуцирующий белок (AIP)
Homo sapiens
 AAK67626

MVDHLANTEINSQRIAAVESCFGASGQPLALPGRVLLGEGVLTKECRKKAKPRIFLFN
 DILVYGSIVLNKRKYRSQHHPLEEVTLLELLPETLQAKNRWMIKTAKKSFVVSAASATER
 QEWSHIEECVRRQLKATGRPPSTEHAAAPWIPDKATDICMRCTQTRFSALTRRHCRKC
 GFVVCAECRQRFLRLRLSPKPVVCSLCYRELAQQRQEEAEQAGASPRQPAHLARP
 ICGASSGDDDDSDDEKESRDGDWPSSVEFYASGVAWSAFHS

SEQ ID NO: 44

Пнеризин- 1
Pieris rapae (Репный мотыльк)
 Q9U8Q4

MADRQPYMTNGIQAAVVEWIRALDLEITST.LLSRAWPMALLATSELWRPRTLDTDN
 VVRLDRRQRLVVRWDRPPNEIFLDGFVPIVTRENPDWEETDLYGFAKNNHPSIFVSTTK
 TQRNKKKYVWTPRNANRGIVYQYETAPGGVDVNDSESDASPWPNQMEVAFPGGIQNI
 YIRSARELHNGRIQRIWINPNFLDPGDLEPIVSSSRTPQVIWRMNHDPGGHRDQRSERSA
 SSYDDLMYGGTGNVQEDTFGDEPNPKPIAAGEFMIESIKDKNSFLDLKSNVNGGVIHSN
 LYSGGDNQTWVFSYDDNKKAYRIQSYQNSYLYLSWDSNASSKEMILRGYTNSSGNNQY
 WQIEQTGKNYRLRNLLNLDMIITAQDKPSAFGGKEVIVNTEISNSNTKISQEWKMIPFDF
 RPIIDGDYNIFNVDSLNVVDFSNQPDLLVHGHIFCDNENQTWHTYNSYHAYKIWSG
 RICSNLLLTWDSNAASKEMVVRAYTESRSKNQYWRIEQTGSKSYKVRNLENSMILGLT

RVSTPYGGLNLMVEDDSGDHSDLHSDWDIKPIFYQDIPDGDYNIFNDNFPNIAIDFTNQE
 GSLIHGHNFCNNQKWSFVFDGKRKAYRIKSGVRSNLWLSWDSNASSKEMVLRAYTE
 SGSSNQYWRLDEANDGSYRIRNLQDYKLIALTNNKTPYGGKELIVSDNKESGNTWYL
 KKLGEVPLPNRKFRATKLNKVIDSSSYNLIITHDLNFASSIWELVYDSSKKAYNIYS
 SDINNLGWYQNKNFVKLGNDGPDHGDRLRYFWTIEYSMQTGCYLIRSLHDPANAVGY
 TDESVIDTSTYSDNQLFFILM

SEQ ID NO:45

TRAIL (TNF-связанный апоптоз- индуцирующий лиганд)

Homo sapiens

P50591

MAMMEVQGGPSLGQTCVLIVFTVLLQSLCVAVTYVYFTNELKQMMDKYSKSGIACFL
 KEDDSYWDPNDEESMNSPCWQVQWQLRQLVRKMILRTSEETISTVQEKQONISPLVRE
 RGPQRVAAHITGRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFLNLHLRNGELVI
 HEKGFYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPPILLMKSARNSCWSKDA
 EYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG

SEQ ID NO:46

Bax

Homo sapiens

Q07812

MDGSGEQPRGGGPTSSSEQIMKTGALLLQGFQDRAGRMGGEAPELALDPVPQDASTKK
 LSECLKRIGDELDSNMELQRMIAAVDTDSPREVFFRVAADMFSDFGNFNWGRVVALFYF
 ASKLVLKALCTKVPPELIRTIMGWTLDFLRERLLGWIQDQGGWDGLLSYFGTPTWQTVT
 IFVAGVLTASLTIWKKMG

SEQ ID NO: 47

Зелёный флуоресцентный белок (GFP)

Aequorea victoria (сезонная медуза)

P42212

MSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLLKFICTTGKLPVPWPT
 LVTTFSYGVCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGD
 TLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNNSHNHYIMADKQKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQ
 LADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHLYSTQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITHGMDE
 LYK

SEQ ID NO: 48

Желтый флуоресцентный белок (YFP)

Бактерии Alivibrio fischeri

P21578

MFKGIVEGIGIIEKIDITYTDLDKYAIRFPENMLNGIKKESSIMFNGCFLTVTSVNSNIVWFD
 IFEKEARKLDTFREYKVGDRVNLGTFFKFGAASGGHLSARISCVASHIEIENEDYQQMW
 IQIPENFTEFLDKDYIAVDGISLTIDTIKNNQFFISLPLKIAQNTNMKWRKKGDKVNVLS
 NKINANQCW

SEQ ID NO: 49

Циановый флуоресцентный белок (CFP)

Montastraea cavernosa (Глазчатый коралл)

AAL17905

MSVIKSVMKIKLRMDGIVNGHKFMITGEGEGKPFEGTHTIILKVKEGGPLPFAYDILTTA
 FQYGNRVFTKYPKDIPDYFKQSFPEGYSWERSMTFEDQGVCTVTSIDIKLEGDCFFYEIRF
 YGVNFPSSGPVMQKKTLLKWEPTENMYVRDGVLLGDVSRITLLLEGDKHHRCNFRSTY
 GAKKGVVLPFYHFDHRIELSHDKDYNTVEVYENAVARPSMLPVKAK

SEQ ID NO: 50

Красный флуоресцентный белок (RFP)

Грибы *Discosoma* sp SSAL- 2000

AAG16224

MSCSKNVIKEFMRFKVRMEGTVNGIIEFEIKGEGEGRPYEGHCSVKLMVTKGGPLPFAF
 DILSPQFYCGSKVYVKHPADIPDYKKLSFPEGFKWERVMNFEDGGVTVSQDSSLKDG
 CFIYEVKFIGVNFPSDGPVMQRRTRGWEASSERLYPRDGVLLKGDHMLRLLEGGGHYL
 VEF.KSIYMVKKPSVQLPGYYYVDSKLDMTSHNEDYTVVEQYEKTQGRHHPFIKPLQ

SEQ ID NO: 51

Люцифераза

Светляки *Photinus pyralis*

CAA59282

MEDAKNIKKGPAPFYPLEDGTAGEQLHKAMKRYALVPGTIAFTDAHIEVNITYAEYFE
 MSVRLAEAMKRYGLNTNHRIVVCSNSLQFFMPVLGALFIGVAVAPANDIYNERELLNS
 MNISQPTTVFVSKKGLQKILNVQKKLPPIQKHIMDSKTDYQGFQSMYTFVTSHLPPGFNE
 YDFVPESFDRDKTIALIMNSSGSTGSPKGVALPHRTACVRFSHARDPIFGNQHPDAILSV
 VPFHHGFGMFTTLGYLICGFRVVLMYRFEELFLRSLQDYKIQSALLVPTLFSFFAKSTL
 DKYDLSNLHEIASGGAPLSKEVGEAVAKRFHLPGIRQGYGLTETTSAILITPEGDDKPGA
 VGKVVPPFEAKVVDLDTGKTLGVNQRGELCVRGPMIMSGYVNDPEATNALIDKDGWL
 HSGDIAYWDEDEHFF1VDRLKSLIKYKGCQVAPAELESILLQHPNIFDAGVAGLPGDDA
 GELPAAVVLEHGKTMTEKEIVDVVASQVTTAKKLGGVVVFDVVPKGLTGKLDARKI
 REILIKAKKGKSKL

SEQ ID NO: 52

Люцифераза

Renilla reniformis (Морские зубки)

AA29804

MTSKVYDPEQRKRMITGPQWWARCKQMNVLDSFINYYDSEKHAENAVIFLHGNAASS
YLWRHVVPHEPVARCIPDLIGMGKSGKSGNGSYRLLDHYKYLTAWFELLNLPKKIIFV
GHDWGACLAHFHYSYEHQDKAIKIVHAESVVDVIESWDEWPDIEEDIALIKSEEGEKMVL
ENNFFVETMT,PSKIMRKLEPEEFAAYLEPFKEKGEVRRPTLSWPREIPLVKGKPDVVQ
IVRNYNAYLRASDDLPMFIESDPGFFSNAIVEGAKKFPNTEFVKVKGHLHFSQEDAPDE
MGKYIKSFVERVLKNEQ

SEQ ID NO: 53

Человеческий сывороточный альбуминовый (HSA) линкер с заменой C34S Домен I

Аминокислотная последовательность

DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESA
ENCCKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPPLRLVR
PEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKA
ACLLPKLDELRLDEGKASSAKQR

SEQ ID NO: 54

Человеческий сывороточный альбуминовый (HSA) линкер с заменой C34S Домен II

Аминокислотная последовательность

GKASSAKQRLKCAQLKQGERAFKAWAVARLSQRFPAEFAEVSKLVTDLTQVHTECC
HGDLLCADDRLAKYICENQDSISSKLECKEPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPALA
ADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLLRLAKTYETTLEKCCAA
ADPIECYAKVFDEFKPLVEEPQ

SEQ ID NO: 55

Человеческий сывороточный альбуминовый (HSA) линкер с заменой N503Q Домен III

Аминокислотная последовательность

VEEPQNLKQNCLEFQELGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCC
KHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETY
VPKEFQAEJFTFHADICTLSEKERQIKKQALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVE
KCKKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL

SEQ ID NO: 56

Человеческий сывороточный альбуминовый (HSA) линкер Домен I

Аминокислотная последовательность

DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADES
AENCCKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPPLRLVR

RPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTTECCQAADK
AACLLPKLDELRLDEGKASSAKQR

SEQ ID NO: 57

Человеческий сывороточный альбуминовый (HSA) линкер Домен III

Аминокислотная последовательность

VEEPQNLKQNCLEFQELGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCC
KHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETY
VPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVE
KCKKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL

SEQ ID NO: 58

Человеческий альфа- фетопротенин

Аминокислотная последовательность

MKWVESIFLIFLLNFTESRTLHRNEYGIASILDSYQCTAEISLADLATIFFAQFVQEATYK
EYSKVMKDALTAIEKPTGDEQSSGCLENQLPAFLEELCHEKEILEKYGHSDCCSQSEEG
RHNCFLAHKKPTPASIPLFQVPEPVTSCEAYEEDRETFMNKF1YE1ARRHPFLYAPTLL
WAARYDKIIPSCCKAENAVECFQTKAATVTKELRESSLLNQHACAVMKNFGTRTFQAIT
VTKLSQKFTKVNFTIEQKLVLVDVAHVHECCRGDVLDCIQDGEKIMSYICSQQDTLSNK
ITECCKLTTLERGCIIHAENDEKPEGLSPNLNRFLGDRDFNQFSSGEKNTFLASFVHEYS
RRHPQLAVSVILRVAKGYQELLEKCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQALAKRSCGL
FQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLTSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACGEGA
ADIIGHLCIRHEMTVPNPGVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKDL
CQAQGVALLQTMKQEFNLNLVKQKQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGEQEVCFEEG
QKLSIKTRALGV

**Выравнивание последовательностей
B2B3-1 (H3-mHSA-B1D2)**

```

1      QVQLQESGGG LVKPGGSLRL SCAASGFTFS SYMMSWVRQA PGKGLEWVAN
51     INRDGSASYV VDSVKGRFTI SRDDAKNSLY LQMSLRAED TAVYYCARDR
101    GVGYFDLWGR GTLVTVSSAS TGGCGSGGGG SGGGGSQSAL TQPASVSGSP
151    GQSITISCTG TSSDVGGYNE VSWYQQHPGK APKLMYDVS DRPSGVSDRF
201    SGSKSGNTAS LIISCLQADD EADYYCSSYG SSTHVLFGG GTKVTVLGAA
251    SDANKSEVAH RFKDLGEENF KALVLIAFAQ YLQSPFEDH VKLVNEVTEF
301    AKTCVADESA ENCDKSLHTL FGDKLCTVAT LRETYGEMAD CCAKQEPERN
351    ECFLQHKDDN PNLPRIVRPE VDMCTAFHD NEETFLLKYL YEIARRHPYF
401    YAPELLFFAK RYKAAETECC QAADKAACLL PKLDELDEG KASSAKQRLK
451    CASLQKFGER AFKAWAVARL SQRFPKAEFA EVSKLVDLT KVHTECCHGO
501    LLECADDRAD LAKYICENQD SISKLEKCC EKPLEKSHC IAEVNDEMP
551    ADLPSLAADF VESKDVCKNY AEAKDVFLGM FLYEYARRHP DYSVVLLRL
601    AKTYETTLK CCAADPHEC YAKVFDEFP LVEEPQNLK QNCELFEQLG
651    EYKFNALLV RYTKVPQVS TPTLVEVSRN LGKVGSKCK HPEAKRMPCA
701    EDYLSVVLNQ LCVLREKTPV SDRVTKCCTE SLVNRPCFS ALEVDETYVP
751    KEFQATFTF HADICTLSEK ERQIKQTAL VELVKKPKA TREQLKAVMD
801    DFAAEVEKCC KADDKETCPA EGGKLVAAAS QAALGLAAL QVQLVQSGAE
851    VKKPGESLKI SCKSGYSFT SYNIANVRQM PGKLEYMGL IYFGDSDTKY
901    SPSFQGQVTT SVDKSVSTAY LQWSSLKPSD SAVYFCARHD VGYCTDRTCA
951    KWPEWLGWVG QGTLVTVSSG GGGSSGGGSG GGSQSGLTQ PPSVSAAPGQ
1001   KVTISCSGSS SNIGNNYVSW YQQLPGTAPK LLIYDHTNRP AGVPUREFGS
1051   KSGTSASLAI SGFRSEDEAD YYCASWDYTL SGWVFGGGTK LTVLG

```

CDR петли выделены в H3 (синие с розовыми CDR) и B1D2 (розовые с циановыми (голубыми) CDR).

Модифицированный человеческий сывороточный альбумин

Выравнивание последовательностей для B2B3/mHSA вариантов

	1	45
A5-mHSA-ML3.9	(1) QVQLVQSGGGGLVKPGGSLRLSCAASGFSFNTYDMNWVRQAPGKGL	
A5-mHSA-B1D2	(1) QVQLVQSGGGGLVKPGGSLRLSCAASGFSFNTYDMNWVRQAPGKGL	
A5-mHSA-F5B6H2	(1) QVQLVQSGGGGLVKPGGSLRLSCAASGFSFNTYDMNWVRQAPGKGL	
B12-mHSA-B1D2	(1) QVQLVQSGGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGL	
B12-mHSA-F5B6H2	(1) QVQLVQSGGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGL	
F4-mHSA-B1D2	(1) QVQLQESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGL	
F4-mHSA-F5B6H2	(1) QVQLQESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGL	
H3-mHSA-B1D2	(1) QVQLQESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGL	
H3-mHSA-F5B6H2	(1) QVQLQESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGL	
	46	90
A5-mHSA-ML3.9	(46) EWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAED	
A5-mHSA-B1D2	(46) EWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAED	
A5-mHSA-F5B6H2	(46) EWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAED	
B12-mHSA-B1D2	(46) EWVSGISWNSSGIGYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRPEO	
B12-mHSA-F5B6H2	(46) EWVSGISWNSSGIGYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRPEO	
F4-mHSA-B1D2	(46) EWVSTISGGGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED	
F4-mHSA-F5B6H2	(46) EWVSTISGGGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED	
H3-mHSA-B1D2	(46) EWVANINRDGSASYVDSVKGRFTISRDDAKNSLYLQMNSLRAED	
H3-mHSA-F5B6H2	(46) EWVANINRDGSASYVDSVKGRFTISRDDAKNSLYLQMNSLRAED	
	91	135
A5-mHSA-ML3.9	(91) TAVYYCARDG---VATTPFDYWGQGLTVTVS---SGGGSGGGGS	
A5-mHSA-B1D2	(91) TAVYYCARDG---VATTPFDYWGQGLTVTVS---SGGGSGGGGS	
A5-mHSA-F5B6H2	(91) TAVYYCARDG---VATTPFDYWGQGLTVTVS---SGGGSGGGGS	
B12-mHSA-B1D2	(91) TAVYYCARDLGAKQWLEGFDYWGQGLTVTVSSASTGGGSGGGGS	
B12-mHSA-F5B6H2	(91) TAVYYCARDLGAKQWLEGFDYWGQGLTVTVSSASTGGGSGGGGS	
F4-mHSA-B1D2	(91) TAVYYCAKGYSSSWSEVASGYWGQGLTVTVSSASTGGGSGGGGS	
F4-mHSA-F5B6H2	(91) TAVYYCAKGYSSSWSEVASGYWGQGLTVTVSSASTGGGSGGGGS	
H3-mHSA-B1D2	(91) TAVYYCARDR---GVGYFDLWGRGTLTVTVSSASTGGGSGGGGS	
H3-mHSA-F5B6H2	(91) TAVYYCARDR---GVGYFDLWGRGTLTVTVSSASTGGGSGGGGS	
	136	180
A5-mHSA-ML3.9	(130) GGGGSQSVLTQPPS-VSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQ	
A5-mHSA-B1D2	(130) GGGGSQSVLTQPPS-VSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQ	
A5-mHSA-F5B6H2	(130) GGGGSQSVLTQPPS-VSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQ	
B12-mHSA-B1D2	(136) GGGSSYELTQDPA-VSVALGQTVRITCQGDLSRS---YYASWYQ	
B12-mHSA-F5B6H2	(136) GGGSSYELTQDPA-VSVALGQTVRITCQGDLSRS---YYASWYQ	
F4-mHSA-B1D2	(136) GGGGSAIVMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGI---NDLGWYQ	
F4-mHSA-F5B6H2	(136) GGGGSAIVMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGI---NDLGWYQ	
H3-mHSA-B1D2	(132) GGGGSQSALTQPAS-VSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNFVSWYQ	
H3-mHSA-F5B6H2	(132) GGGGSQSALTQPAS-VSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNFVSWYQ	
	181	225
A5-mHSA-ML3.9	(174) QLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDFSGSKSGTSASLAITGLQAE	
A5-mHSA-B1D2	(174) QLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDFSGSKSGTSASLAITGLQAE	
A5-mHSA-F5B6H2	(174) QLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDFSGSKSGTSASLAITGLQAE	
B12-mHSA-B1D2	(177) QKPGQAPVLVIYGNRPSGI PDFSGSTSGNSASLITGAQAE	
B12-mHSA-F5B6H2	(177) QKPGQAPVLVIYGNRPSGI PDFSGSTSGNSASLITGAQAE	
F4-mHSA-B1D2	(178) QKAGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQADD	
F4-mHSA-F5B6H2	(178) QKAGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQADD	
H3-mHSA-B1D2	(176) QHPGKAPKLLIYDVSDFPSGVDRFSGSKSGNTASLIISGLQADD	
H3-mHSA-F5B6H2	(176) QHPGKAPKLLIYDVSDFPSGVDRFSGSKSGNTASLIISGLQADD	

	226	270
A5-mHSA-ML3.9	(219) EADYYCQSYDSS-LSALFGGGTKLTVLG-AASDAHKSEVAHRFKD	
A5-mHSA-B1D2	(219) EADYYCQSYDSS-LSALFGGGTKLTVLG-AASDAHKSEVAHRFKD	
A5-mHSA-F5B6H2	(219) EADYYCQSYDSS-LSALFGGGTKLTVLG-AASDAHKSEVAHRFKD	
B12-mHSA-B1D2	(222) EADYYCNSRDSSGNHWVFGGGTKVTVLG-AASDAHKSEVAHRFKD	
B12-mHSA-F5B6H2	(222) EADYYCNSRDSSGNHWVFGGGTKVTVLG-AASDAHKSEVAHRFKD	
F4-mHSA-B1D2	(223) FATYFCQQAHSF--PPTFGGGTKVEIKRGAASDAHKSEVAHRFKD	
F4-mHSA-F5B6H2	(223) FATYFCQQAHSF--PPTFGGGTKVEIKRGAASDAHKSEVAHRFKD	
H3-mHSA-B1D2	(221) EADYYCSSYGSSSTHVI FGGGTVTVLG-AASDAHKSEVAHRFKD	
H3-mHSA-F5B6H2	(221) EADYYCSSYGSSSTHVI FGGGTVTVLG-AASDAHKSEVAHRFKD	
	271	315
A5-mHSA-ML3.9	(262) LGEENFKALVLI AFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADES	
A5-mHSA-B1D2	(262) LGEENFKALVLI AFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADES	
A5-mHSA-F5B6H2	(262) LGEENFKALVLI AFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADES	
B12-mHSA-B1D2	(266) LGEENFKALVLI AFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADES	
B12-mHSA-F5B6H2	(266) LGEENFKALVLI AFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADES	
F4-mHSA-B1D2	(266) LGEENFKALVLI AFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADES	
F4-mHSA-F5B6H2	(266) LGEENFKALVLI AFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADES	
H3-mHSA-B1D2	(265) LGEENFKALVLI AFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADES	
H3-mHSA-F5B6H2	(265) LGEENFKALVLI AFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADES	
	316	360
A5-mHSA-ML3.9	(307) AENCCKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFL	
A5-mHSA-B1D2	(307) AENCCKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFL	
A5-mHSA-F5B6H2	(307) AENCCKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFL	
B12-mHSA-B1D2	(311) AENCCKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFL	
B12-mHSA-F5B6H2	(311) AENCCKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFL	
F4-mHSA-B1D2	(311) AENCCKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFL	
F4-mHSA-F5B6H2	(311) AENCCKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFL	
H3-mHSA-B1D2	(310) AENCCKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFL	
H3-mHSA-F5B6H2	(310) AENCCKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFL	
	361	405
A5-mHSA-ML3.9	(352) QHKDDNPMLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAARRHPY	
A5-mHSA-B1D2	(352) QHKDDNPMLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAARRHPY	
A5-mHSA-F5B6H2	(352) QHKDDNPMLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAARRHPY	
B12-mHSA-B1D2	(356) QHKDDNPMLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAARRHPY	
B12-mHSA-F5B6H2	(356) QHKDDNPMLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAARRHPY	
F4-mHSA-B1D2	(356) QHKDDNPMLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAARRHPY	
F4-mHSA-F5B6H2	(356) QHKDDNPMLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAARRHPY	
H3-mHSA-B1D2	(355) QHKDDNPMLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAARRHPY	
H3-mHSA-F5B6H2	(355) QHKDDNPMLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAARRHPY	
	406	450
A5-mHSA-ML3.9	(397) FYAPELLFFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLPKLDELRLDEGKASS	
A5-mHSA-B1D2	(397) FYAPELLFFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLPKLDELRLDEGKASS	
A5-mHSA-F5B6H2	(397) FYAPELLFFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLPKLDELRLDEGKASS	
B12-mHSA-B1D2	(401) FYAPELLFFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLPKLDELRLDEGKASS	
B12-mHSA-F5B6H2	(401) FYAPELLFFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLPKLDELRLDEGKASS	
F4-mHSA-B1D2	(401) FYAPELLFFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLPKLDELRLDEGKASS	
F4-mHSA-F5B6H2	(401) FYAPELLFFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLPKLDELRLDEGKASS	
H3-mHSA-B1D2	(400) FYAPELLFFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLPKLDELRLDEGKASS	
H3-mHSA-F5B6H2	(400) FYAPELLFFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLPKLDELRLDEGKASS	
	451	495
A5-mHSA-ML3.9	(442) AKQRLKCSLQKFGERAFAKAVARLSQRFPAEFAEVSKLVTDL	

A5-mHSA-B1D2	(442)	AKQRLKCSLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDL	
A5-mHSA-F5B6H2	(442)	AKQRLKCSLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDL	
B12-mHSA-B1D2	(446)	AKQRLKCASTQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDL	
B12-mHSA-F5B6H2	(446)	AKQRLKCSLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDL	
F4-mHSA-B1D2	(446)	AKQRLKCSLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDL	
F4-mHSA-F5B6H2	(446)	AKQRLKCSLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDL	
H3-mHSA-B1D2	(445)	AKQRLKCSLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDL	
H3-mHSA-F5B6H2	(445)	AKQRLKCSLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDL	
496 540			
A5-mHSA-ML3.9	(487)	TKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLECCCKPL	
A5-mHSA-B1D2	(487)	TKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLECCCKPL	
A5-mHSA-F5B6H2	(487)	TKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLECCCKPL	
B12-mHSA-B1D2	(491)	TKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLECCCKPL	
B12-mHSA-F5B6H2	(491)	TKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLECCCKPL	
F4-mHSA-B1D2	(491)	TKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLECCCKPL	
F4-mHSA-F5B6H2	(491)	TKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLECCCKPL	
H3-mHSA-B1D2	(490)	TKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLECCCKPL	
H3-mHSA-F5B6H2	(490)	TKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLECCCKPL	
541 585			
A5-mHSA-ML3.9	(532)	LEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCNKYAEAKDVFLG	
A5-mHSA-B1D2	(532)	LEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCNKYAEAKDVFLG	
A5-mHSA-F5B6H2	(532)	LEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCNKYAEAKDVFLG	
B12-mHSA-B1D2	(536)	LEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCNKYAEAKDVFLG	
B12-mHSA-F5B6H2	(536)	LEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCNKYAEAKDVFLG	
F4-mHSA-B1D2	(536)	LEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCNKYAEAKDVFLG	
F4-mHSA-F5B6H2	(536)	LEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCNKYAEAKDVFLG	
H3-mHSA-B1D2	(535)	LEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCNKYAEAKDVFLG	
H3-mHSA-F5B6H2	(535)	LEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCNKYAEAKDVFLG	
586 630			
A5-mHSA-ML3.9	(577)	MFLYEYARRHPDYSVLLLRRLAKTYETTTLEKCCAAADPHECYAKV	
A5-mHSA-B1D2	(577)	MFLYEYARRHPDYSVLLLRRLAKTYETTTLEKCCAAADPHECYAKV	
A5-mHSA-F5B6H2	(577)	MFLYEYARRHPDYSVLLLRRLAKTYETTTLEKCCAAADPHECYAKV	
B12-mHSA-B1D2	(581)	MFLYEYARRHPDYSVLLLRRLAKTYETTTLEKCCAAADPHECYAKV	
B12-mHSA-F5B6H2	(581)	MFLYEYARRHPDYSVLLLRRLAKTYETTTLEKCCAAADPHECYAKV	
F4-mHSA-B1D2	(581)	MFLYEYARRHPDYSVLLLRRLAKTYETTTLEKCCAAADPHECYAKV	
F4-mHSA-F5B6H2	(581)	MFLYEYARRHPDYSVLLLRRLAKTYETTTLEKCCAAADPHECYAKV	
H3-mHSA-B1D2	(580)	MFLYEYARRHPDYSVLLLRRLAKTYETTTLEKCCAAADPHECYAKV	
H3-mHSA-F5B6H2	(580)	MFLYEYARRHPDYSVLLLRRLAKTYETTTLEKCCAAADPHECYAKV	
631 675			
A5-mHSA-ML3.9	(622)	FDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGEYKFNALLVRYTKKVPQV	
A5-mHSA-B1D2	(622)	FDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGEYKFNALLVRYTKKVPQV	
A5-mHSA-F5B6H2	(622)	FDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGEYKFNALLVRYTKKVPQV	
B12-mHSA-B1D2	(626)	FDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGEYKFNALLVRYTKKVPQV	
B12-mHSA-F5B6H2	(626)	FDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGEYKFNALLVRYTKKVPQV	
F4-mHSA-B1D2	(626)	FDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGEYKFNALLVRYTKKVPQV	
F4-mHSA-F5B6H2	(626)	FDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGEYKFNALLVRYTKKVPQV	
H3-mHSA-B1D2	(625)	FDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGEYKFNALLVRYTKKVPQV	
H3-mHSA-F5B6H2	(625)	FDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGEYKFNALLVRYTKKVPQV	
676 720			
A5-mHSA-ML3.9	(667)	STPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVL	
A5-mHSA-B1D2	(667)	STPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVL	
A5-mHSA-F5B6H2	(667)	STPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVL	

B12-mHSA-B1D2	(671)	STPTLVEVSRLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVL	
B12-mHSA-F5B6H2	(671)	STPTLVEVSRLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVL	
F4-mHSA-B1D2	(671)	STPTLVEVSRLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVL	
F4-mHSA-F5B6H2	(671)	STPTLVEVSRLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVL	
H3-mHSA-B1D2	(670)	STPTLVEVSRLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVL	
H3-mHSA-F5B6H2	(670)	STPTLVEVSRLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVL	
	721		765
A5-mHSA-ML3.9	(712)	HEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFQAEFTFT	
A5-mHSA-B1D2	(712)	HEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFQAEFTFT	
A5-mHSA-F5B6H2	(712)	HEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFQAEFTFT	
B12-mHSA-B1D2	(716)	HEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFQAEFTFT	
B12-mHSA-F5B6H2	(716)	HEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFQAEFTFT	
F4-mHSA-B1D2	(716)	HEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFQAEFTFT	
F4-mHSA-F5B6H2	(716)	HEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFQAEFTFT	
H3-mHSA-B1D2	(715)	HEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFQAEFTFT	
H3-mHSA-F5B6H2	(715)	HEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFQAEFTFT	
	766		810
A5-mHSA-ML3.9	(757)	FHADICTLSEKERQIKKQATLVELVKHKPKATKEQLKAVMDFFAA	
A5-mHSA-B1D2	(757)	FHADICTLSEKERQIKKQATLVELVKHKPKATKEQLKAVMDFFAA	
A5-mHSA-F5B6H2	(757)	FHADICTLSEKERQIKKQATLVELVKHKPKATKEQLKAVMDFFAA	
B12-mHSA-B1D2	(761)	FHADICTLSEKERQIKKQATLVELVKHKPKATKEQLKAVMDFFAA	
B12-mHSA-F5B6H2	(761)	FHADICTLSEKERQIKKQATLVELVKHKPKATKEQLKAVMDFFAA	
F4-mHSA-B1D2	(761)	FHADICTLSEKERQIKKQATLVELVKHKPKATKEQLKAVMDFFAA	
F4-mHSA-F5B6H2	(761)	FHADICTLSEKERQIKKQATLVELVKHKPKATKEQLKAVMDFFAA	
H3-mHSA-B1D2	(760)	FHADICTLSEKERQIKKQATLVELVKHKPKATKEQLKAVMDFFAA	
H3-mHSA-F5B6H2	(760)	FHADICTLSEKERQIKKQATLVELVKHKPKATKEQLKAVMDFFAA	
	811		855
A5-mHSA-ML3.9	(802)	FVEKCKKADDKETCFABEGKLVAAASQAALGLAALQVQLVQSGA	
A5-mHSA-B1D2	(802)	FVEKCKKADDKETCFABEGKLVAAASQAALGLAALQVQLVQSGA	
A5-mHSA-F5B6H2	(802)	FVEKCKKADDKETCFABEGKLVAAASQAALGLAALQVQLVQSGG	
B12-mHSA-B1D2	(806)	FVEKCKKADDKETCFABEGKLVAAASQAALGLAALQVQLVQSGA	
B12-mHSA-F5B6H2	(806)	FVEKCKKADDKETCFABEGKLVAAASQAALGLAALQVQLVQSGG	
F4-mHSA-B1D2	(806)	FVEKCKKADDKETCFABEGKLVAAASQAALGLAALQVQLVQSGA	
F4-mHSA-F5B6H2	(806)	FVEKCKKADDKETCFABEGKLVAAASQAALGLAALQVQLVQSGG	
H3-mHSA-B1D2	(805)	FVEKCKKADDKETCFABEGKLVAAASQAALGLAALQVQLVQSGA	
H3-mHSA-F5B6H2	(805)	FVEKCKKADDKETCFABEGKLVAAASQAALGLAALQVQLVQSGG	
	856		900
A5-mHSA-ML3.9	(847)	EVKKPGESLKI SCKGSGYSFTSYWIAWVRQMPGKLEYNGLIYPG	
A5-mHSA-B1D2	(847)	EVKKPGESLKI SCKGSGYSFTSYWIAWVRQMPGKLEYNGLIYPG	
A5-mHSA-F5B6H2	(847)	GLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSYAMSWVRQAPGKLEWVSAISGR	
B12-mHSA-B1D2	(851)	EVKKPGESLKI SCKGSGYSFTSYWIAWVRQMPGKLEYNGLIYPG	
B12-mHSA-F5B6H2	(851)	GLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSYAMSWVRQAPGKLEWVSAISGR	
F4-mHSA-B1D2	(851)	EVKKPGESLKI SCKGSGYSFTSYWIAWVRQMPGKLEYNGLIYPG	
F4-mHSA-F5B6H2	(851)	GLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSYAMSWVRQAPGKLEWVSAISGR	
H3-mHSA-B1D2	(850)	EVKKPGESLKI SCKGSGYSFTSYWIAWVRQMPGKLEYNGLIYPG	
H3-mHSA-F5B6H2	(850)	GLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSYAMSWVRQAPGKLEWVSAISGR	
	901		945
A5-mHSA-ML3.9	(892)	DSDTKYSPSPFQGGQVTISVDKSVSTAYLQWSSLKPSDSAVYFCARH	
A5-mHSA-B1D2	(892)	DSDTKYSPSPFQGGQVTISVDKSVSTAYLQWSSLKPSDSAVYFCARH	
A5-mHSA-F5B6H2	(892)	GDNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKM	
B12-mHSA-B1D2	(896)	DSDTKYSPSPFQGGQVTISVDKSVSTAYLQWSSLKPSDSAVYFCARH	
B12-mHSA-F5B6H2	(896)	GDNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKM	
F4-mHSA-B1D2	(896)	DSDTKYSPSPFQGGQVTISVDKSVSTAYLQWSSLKPSDSAVYFCARH	
F4-mHSA-F5B6H2	(896)	GDNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKM	
H3-mHSA-B1D2	(895)	DSDTKYSPSPFQGGQVTISVDKSVSTAYLQWSSLKPSDSAVYFCARH	
H3-mHSA-F5B6H2	(895)	GDNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKM	
	946		990
A5-mHSA-ML3.9	(937)	DVGYC SSSNCAKWP EYFQHMGQGLTVTVSSGGGSGGGSGGGSGG	
A5-mHSA-B1D2	(937)	DVGYCTDRTCAKWP EWLGVWGQGLTVTVSSGGGSGGGSGGGSGG	
A5-mHSA-F5B6H2	(937)	TSNAVG-----FDYWGQGLTVTVSSGGGSGGGSGGGSGG	
B12-mHSA-B1D2	(941)	DVGYCTDRTCAKWP EWLGVWGQGLTVTVSSGGGSGGGSGGGSGG	
B12-mHSA-F5B6H2	(941)	TSNAVG-----FDYWGQGLTVTVSSGGGSGGGSGGGSGG	
F4-mHSA-B1D2	(941)	DVGYCTDRTCAKWP EWLGVWGQGLTVTVSSGGGSGGGSGGGSGG	
F4-mHSA-F5B6H2	(941)	TS-----NAVGF DYWGQGLTVTVSSGGGSGGGSGGGSGG	
H3-mHSA-B1D2	(940)	DVGYCTDRTCAKWP EWLGVWGQGLTVTVSSGGGSGGGSGGGSGG	
H3-mHSA-F5B6H2	(940)	TSNAVG-----FDYWGQGLTVTVSSGGGSGGGSGGGSGG	
	991		1035
A5-mHSA-ML3.9	(982)	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNY-VSWYQQLPGTA	
A5-mHSA-B1D2	(982)	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNY-VSWYQQLPGTA	
A5-mHSA-F5B6H2	(972)	QSVLTQPPSVSGAPGQKVTISCTGRHSNIGLGYGVHWYQQLPGTA	
B12-mHSA-B1D2	(986)	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNY-VSWYQQLPGTA	
B12-mHSA-F5B6H2	(976)	QSVLTQPPSVSGAPGQKVTISCTGRHSNIGLGYGVHWYQQLPGTA	
F4-mHSA-B1D2	(986)	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNY-VSWYQQLPGTA	
F4-mHSA-F5B6H2	(976)	QSVLTQPPSVSGAPGQKVTISCTGRHSNIGLGYGVHWYQQLPGTA	
H3-mHSA-B1D2	(985)	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNY-VSWYQQLPGTA	
H3-mHSA-F5B6H2	(975)	QSVLTQPPSVSGAPGQKVTISCTGRHSNIGLGYGVHWYQQLPGTA	
	1036		1080
A5-mHSA-ML3.9	(1026)	PKLLIYDHTNRPAGVPDRFSGSKSGTSASLAISGFRSEDEADYYC	
A5-mHSA-B1D2	(1026)	PKLLIYDHTNRPAGVPDRFSGSKSGTSASLAISGFRSEDEADYYC	
A5-mHSA-F5B6H2	(1017)	PKLLIYGNTNRPAGVPDRFSGFKSGTSASLAITGLQAEDEADYYC	
B12-mHSA-B1D2	(1030)	PKLLIYDHTNRPAGVPDRFSGSKSGTSASLAISGFRSEDEADYYC	
B12-mHSA-F5B6H2	(1021)	PKLLIYGNTNRPAGVPDRFSGFKSGTSASLAITGLQAEDEADYYC	
F4-mHSA-B1D2	(1030)	PKLLIYDHTNRPAGVPDRFSGSKSGTSASLAISGFRSEDEADYYC	
F4-mHSA-F5B6H2	(1021)	PKLLIYGNTNRPAGVPDRFSGFKSGTSASLAITGLQAEDEADYYC	
H3-mHSA-B1D2	(1029)	PKLLIYDHTNRPAGVPDRFSGSKSGTSASLAISGFRSEDEADYYC	
H3-mHSA-F5B6H2	(1020)	PKLLIYGNTNRPAGVPDRFSGFKSGTSASLAITGLQAEDEADYYC	
	1081		1104
A5-mHSA-ML3.9	(1071)	ASWDYTL SGWVFGGGTKLTVLG--	
A5-mHSA-B1D2	(1071)	ASWDYTL SGWVFGGGTKLTVLG--	
A5-mHSA-F5B6H2	(1062)	QSYDRRT PGWVFGGGTKLTVLG--	
B12-mHSA-B1D2	(1075)	ASWDYTL SGWVFGGGTKLTVLG--	

Противораковые агенты

<u>Противораковый агент для комбинации с B2B3- 1</u>	<u>Зарегистрированное патентованное название, торговая марка</u>	<u>Производитель/Владелец</u>
<u>Антитела против IGFIR</u> AMG 479 (полностью гуманизированное mAb) IMCA 12 (полностью гуманизированное mAb) NSC- 742460 19D12 (полностью гуманизированное mAb) CP751-871 (полностью гуманизированное mAb) H7C10 (гуманизированное mAb) альфа 1R3 (мышинное) scFV/FC (химера мышинное/человеческое) EM/164 (мышинное) MK-0646, F50035		Amgen ImClone Dyax Pfizer Pierre Fabre Medicament, Merck
<u>Малые молекулы, нацеленные на IGFIR</u> NVP-AEW541 BMS- 536924 (1H- бензимидазол- 2- ил)- 1H- пиридин- 2- он) BMS-554417 Циклогликан TAE226 PQ401		Novartis Bristol-Myers Squibb Bristol-Myers Squibb
<u>Моноклональные антитела против EGFR</u> INCB7839 Бевацизумаб Цетуксимаб mAb 806 Матузумаб (EMD72000) Нимотузумаб (TheraCIM) Панитумумаб	Avastin Erbitux® Vectibix®	Incyte Genentech IMCLONE Amgen
<u>Лекарственные антитела против ErbB3</u> U3-1287/AMG888 MM-121		U3 Pharma/Amgen Merrimack Pharmaceuticals
<u>Лекарственные антитела против ErbB2</u> Трастузумаб HKI-272 KOS- 953	Герцептин Танестимипсин	Genentech Wyeth Kosan Biosciences

<u>Ингибиторы диметилгистамина</u> Her/ErbB 2C4.R1273	Пергумаб, Омнитарг	Genentech, Roche
<u>Малые молекулы, нацеленные на EGFR</u> CI-1033 (PD 183805) ЕКВ-569 Гефитиниб Лопатиниб (GW572016) Лопатиниб дитозилат Эрлотиниб HCl (OSI- 774) PD158780 PKI-166 Тирфостин AG 1478 (4-(3-хлор-анилино)- 6,7-диметоксиназолин)	IRessa® Tykerb® Tarceva®	Pzifer, Inc AstraZeneca GlaxoSmithKline SmithKline Beecham OSI Pharms Novartis
<u>Антитела против cmet</u> AVEO (AV299) AMG102 5D5 (OA-5D5)		AVEO Amgen Genentech
<u>Малые молекулы, нацеленные на cmet</u> PHA665752 ARQ-650RP ARQ197		ArQule ArQule
<u>Алкилирующие агенты</u> BCNU→ 1,3- бис (2- хлорэтил)- нитрозомочевина Бендамустин Бусульфид Карбоплатин Карбоксон Кармустин CCNU→ 1-(2- хлорэтил)- 3- цикло- гексил- 1-нитрозомочевина (метил CCNU) Хлорамбуцил Хлорметин Цисплатин (Cisplatinum, CDDP) Циклофосфамид Дакарбазин (DTIC) Фотемустин Гексаметилмеламин (Алтреамин, НММ) Ифосфамид Ломустин Майносульфид Мелфалан Недаплатин Нимустин Оксалиплатин	Милеран Параплатин Лейкеран® Платинол Цитоксан Неосар Гексалан® Митоксана ® Алкран® Элюксатин®	GlaxoSmithKline Bristol-Myers Squibb SmithKline Beecham Bristol-Myers Bristol-Myers Squibb Teva Parenteral MGI Pharma, Inc ASTA Medica GlaxoSmithKline Sanofi- Aventis US

Преднимустин, Прокарбазин HCl Ингибитор рибонуклеотидредуктазы RNR) Ранимустин Сатраплатин Семустин Стрептозоцин Темозолomid Треосульфамид Триазиквон Триэтилметилметил ТиноТЕПА (ТиноТЕРА) Триплатина тринитрат Трифосфамид Урамустин	Матулан	Sigma- Tau Pharmaceuticals, Inc. Bedford, Abraxis, Teva
<u>Антиметаболиты</u> 5-Азацидин Флуорацил (5- FU)/Капецитабин 6-Меркаптопурин (Меркаптопурин, 6- MP) 6-Тиогуанин (6- TG) Цитозин-арабинозид (Цитарабин, Ага-С) Азатиоприн Капецитабин Кладрибин (2- CdA, 2-хлордезоксидеозин) 5- Трифторметил-2'- дезоксиуридин Флударабина фосфат Флоксирин (5- флюоро- 2) Метотрексат натрия Пеметрексед Пентостатин Ралитрексед Тегафур	Пуринол® Тиогуанин® Азаран® КСЕЛОДА® Лейстатин® Флудара ® ФУДР (FUDR®) Трехалл Алимта® Нипент® Томудекс®	Teva GlaxoSmithKline AAIPHARMA LLC HLR (Roche) Ortho Biotech Bayer Health Care Hospira, Inc. Barr Lilly Hospira, Inc. AstraZeneca
<u>Ингибитор ароматазы</u> Кетоканазол		
<u>Глюкокортикоиды</u> Дексаметазон Преднизолон Преднизон	Декадрон® Дексазон, Диодекс, Гекадрол, Максидекс Дельтазон, Оразон, Liquid Pred, Стероид®	Wyeth, Inc.
<u>Иммунотерапевтические средства</u> Альфа- интерферон Ингибитор ангиогенеза IL-12→ Интерлейкин 12 IL-2→ Интерлейкин 2 (Альдеслейкин)	Авастин® Пролейкин®	Genentech Chiron

<u>Ингибиторы киназ</u> AMG 386 Акситиниб (AG-013736) Босутиниб (SKI-606) Бриваниба аланинат (BMS-582664) Цедраниб (AZD2171) Дазатиниб (BMS-354825) Иматиниба мезилат Лестауртиниб (CEP-701) Мотезаниба дифосфат (AMG-706) Моногидрат иматиниба гидрохлорида Пазопанид HCl (GW786034) Семаксаниб (SU5416) Сорафениба тозилат Сулитиниба малат Вандетаниб (AZD647) Ваталаниб, PTK-787 XL184, NSC718781	Рецентин Sprycel® Гливек Tassigna® Армала Нексавар® Сутент® Зактима	Amgen Pfizer, Inc Wyeth BMS AstraZeneca Bristol-Myers Squibb Novartis Cephalon Amgen/Takeda Novartis GSK Pharmacia Bayer Pfizer, Inc AstraZeneca Novartis, Bayer Schering Pharma Exelims, GSK
<u>Агенты, нацеленные на микротрубочки</u> Доцетаксел Иксабепилон Лоратаксел Ортаксел Паклитаксел, наночастицы (ABI-007) Паклитаксел Тезетаксел Винбластин сульфат Винкристин Виндезин сульфат Винфлунин Винорельбина тартрат	Таксотере® IXEMPRA™ Абракса® Таксол® Велбан® Онковин® Элдизин® Навелбин®	Sanofi- Aventis US Bristol-Myers Squibb Abraxis BioScience, Inc Bristol-Myers Squibb Lilly Lilly Lilly Pierre Fabre
<u>Ингибиторы mTOR</u> Дефоролимус (AP23573, MK 8669) Эверолимус (RAD001, RAD001C) Сиролимус (Рапамифин) Темсиолимус (CCI-779)	Цертикан®, Афинитор Рапамун® Торисел®	ARIAD Pharmaceuticals, Inc Novartis Wyeth Pharma Wyeth Pharma
<u>Ингибитор синтеза белка</u> L-аспарагиназа	Элспар®	Merck & Co
<u>Аналог соматостатина</u> Октреотид ацетат	Сандостатин®	Novartis
<u>Ингибиторы топоизомераз</u> Актиномидин D Камптотедин (CPT) Белотекан Даунорубицин цитрат Доксорубицин гидрохлорид Этопозид	Дауноксом® Доксил® Вепезид® Этопозид	Gilead Alza Bristol-Myers Squibb Hospira, Bedford, Teva Parenteral, etc

Иринотекан HCl (CPT-11)	Камптосар®	Pharmacia & Upjohn
Митоксантрон HCl	Новантрон	EMD Serono
Рубитекан		
Тенипозид (VM- 26)	Вумон®	Bristol-Myers Squibb
Топотекан HCl	Гикамин®	GlaxoSmithKline
Химиотерапевтические агенты		
Адриамицин, 5-фторурацил, цитоксин, блеомицин, митомицин С, дауномицин, карминомицин, аминоптерин, дактиномицин, митомицины, эспермицины, клофарабин, меркаптопурин, пентостатин, тиогуанин, цитарабин, децитабин, флуксуридин, гемцитабин (гемзар), эноцитабин, сапацитабин		
Гормональная терапия		
Абареллин	Пленаксис™	Amgen
Абиратерона ацетат	СВ7630	BTG plc
Афимоксифен	TamoGel	Ascend Therapeutics, Inc
Анастрозол	Аримидекс®	AstraZeneca
Ингибитор ароматазы	Атаместан плюс торемифен	Intarcia Therapeutics, Inc
	Арзоксифен	Eli Lilly & Co
Азентар, DN-101		Novartis, Oregon Health & Science Univ
Бикалутамид	Казодекс®	AstraZeneca
Бузерелин	Супрефакт®	Sanofi Aventis
Цетрореликс	Цетротид®	EMD Serono
Экс(з)еместан	Аромастин®	Pfizer
Экс(з)еместан	Xtane	Natco Pharma Ltd
Фадрозол (CGS 16949A)		
Флутамид	Эулексин®	Schering
Флутамид	Простакур	Laboratorios Almirall, S A
Флувестрант	Фазлодекс®	AstraZeneca
Гозерелина ацетат	Золадекс®	AstraZeneca
Летрозол	Фемара®	Novartis
Летрозол (CGS20267)	Фемара	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd
Летрозол	Эстрочек	Jagsonpal Pharmaceutical Ltd
Летрозол	Летрозол	Indchemie Health Specialites
Лейпролида ацетат	Элиганд®	Sanofi Aventis
Лейпролида ацетат	Леоприл	VHB Life Sciences, Inc
Лейпролида ацетат	Lupron®/Lupron Depot	TAP Pharma
Лейпролида ацетат	Виадор	Bayer AG
Мегестрола ацетат	Megace®	Bristol-Myers Squibb
Мегестрола ацетат	Эстрадиола валерат (делестроген)	Jagsonpal Pharmaceutical Ltd
Медроксипрогестерона ацетат	Вераплекс	Combiphar
MT206		Medisyn Technologies, Inc
Нафарелин		
Нандролона деканоат	Зестаболин	Mankind Pharma, Ltd
Нилутамид	Ниландрон®	Aventis Pharmaceuticals
Ралоксифен HCl	Эвиста®	Lilly
Тамоксифен	Таксифен	Yung Shin Pharmaceutical
Тамоксифен	Томифен	Alkem Laboratories, Ltd
Тамоксифена цитрат	Нолвадекс	AstraZeneca

Тамоксифена цитрат	Солтамокс	EUSA Pharma, Inc.
Тамоксифена цитрат	Тамоксифена цитрат SOPHARMA	Sopharma JSCo.
Торемифена цитрат	Фарестон®	GTX, Inc.
Трипторелина памоат	Трелстар®	Watson Labs
Трипторелина памоат	Trelstar Depot	Paladin Labs, Inc.
Ингибитор протеинкиназ В (PKB)		
Акт ингибитор ASTEX		Astex Therapeutics
Акт ингибитор NERVIANO		Nerviano Medical Sciences
Ингибитор АКТ киназы TELIK		Telik Inc.
АКТ DECIPIHERA		Deciphera Pharmaceuticals, LLC
Перифозин (KRX0401, D-21266)		Keryx Biopharmaceuticals, Inc., AEterna Zentaris, Inc.
Перифозин с доцетакселом		Keryx Biopharmaceuticals, Inc., AEterna Zentaris, Inc.
Перифозин с гемцитабином		AEterna Zentaris, Inc.
Перифозин с паклитакселом		Keryx Biopharmaceuticals, Inc., AEterna Zentaris, Inc.
Ингибитор протеинкиназ В DEVELOGEN		DeveloGen AG
PX316		Oncothyreon, Inc.
RX0183		Rexahn Pharmaceuticals, Inc.
RX0201		Rexahn Pharmaceuticals, Inc.
VQD002		VioQuest Pharmaceuticals, Inc.
XL418		Exelixis, Inc.
ZEN027		AEterna Zentaris, Inc.
Ингибитор Фосфатидилинозитол 3-киназы (PI3K)		
BEZ235		Novartis AG
BGT226		Novartis AG
CAL101		Calistoda Pharmaceuticals, Inc.
CHR4432		Chroma Therapeutics, Ltd
Etk/PI3K ингибиторы ETERNA		AEterna Zentaris, Inc.
GDC0941		Genentech Inc./Piramed Limited/Roche Holdings, Ltd.
Эвизастаурин HCL (LY317615)	Эвизастаурин	Eli Lilly
LY294002/Wortmannin		
Ингибиторы PI3K SEMAFORE		Semafore Pharmaceuticals
PX866		Oncothyreon, Inc.
SF1126		Semafore Pharmaceuticals
VMD- 8000		VM Discovery, Inc.
XL 147		Exelixis, Inc.
XL147 с XL647		Exelixis, Inc.
XL765		Exelixis, Inc.
PI- 103		Roche/Piramed
Ингибиторы циклин-зависимых киназ		
CYC200, г-росковитин NSC-649890, L86-8275, HMR-1275	Селциклиб Алвоциклиб	Cyclacel Pharma NCI
TLГ9, CD289		
IMOxine HYB2055 IMO- 2055 1018ISS PF-3512676		Merck KGaA Idera Isis Pharma Dynavax Technologies/UCSF Pfizer
Ингибитор ферментов		
Лопафариниб (SCH66336)	Сарасар	SuperGen, U Arizona
Антитела против TRAIL		
AMG- 655 Apo2L/TRAIL, AMG951 Аропаб (аломаб, полностью гуманизированное mAb)		AEterna Zentaris, Keryx Biopharma Genentech, Amgen Genentech
Противораковые агенты для комбинации с B2B3- 1		
Другие		
Imprime PGG CHR- 2797 E7820, NSC 719239 INCB007839 CNF2024 B11B021 MP470, HPK- 56 SNDX- 275/MS- 275 Зарнестра, Типифариниб, R115777 Волоксимаб, Eos 200-4, M200 Априкоксіб (TP2001)	Аминопептидаза M1 Интегрин- альфа2 ADAM17, TACE Hsp90 Kit/Met/Ret HDAC Ras альфа581 интегрин Ингибитор COX- 2	Biothera Chroma Therapeutics Eisai Incyte Biogen Idec Shering- Plough Syndax Janssen Pharma Biogen Idec, Eli Lilly/USCF/PDL BioPharma Daichi Sankyo, Tragara Pharma

Другие варианты изобретения

Хотя изобретение описано по отношению к конкретным его вариантам, понятно, что возможны дальнейшие модификации, и предполагается, что данное изобретение охватывает любые варианты, применения или адаптации изобретения, следующие в целом принципам изобретения и включающие такие отклонения от настоящего раскрытия, которые соответствуют известной и обычной практике в уровне техники, к которой относится изобретение, и могут быть применены к основным признакам, представленным выше.

Все публикации и патентные заявки, указанные в данном описании, вводятся в данное описание ссылкой в той же степени, как если бы конкретно и индивидуально указывалось, что каждая независимая публикация или патентная заявка вводится ссылкой во всей полноте.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Агент, способный связываться с опухолевой клеткой и убивать опухолевую клетку или ингибировать пролиферацию опухолевых клеток, содержащий линкер на основе человеческого сывороточного альбумина (HSA), включающий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности SEQ ID NO: 1, и содержащий первый связывающий элемент, связанный с аминоконцом HSA линкера, и второй связывающий элемент, связанный с карбоксионцом HAS линкера, причем каждый связывающий элемент специфически связывает ErbB2 или ErbB3, где:

i) когда первый связывающий элемент специфически связывает ErbB3, второй связывающий элемент специфически связывает ErbB2; и

ii) когда первый связывающий элемент специфически связывает ErbB2, второй связывающий элемент специфически связывает ErbB3.

2. Агент по п.1, где линкер содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1.

3. Агент по п.1 или 2, дополнительно содержащий полипептидные коннекторы на амино- и/или карбоксионце HAS линкера, которые ковалентно связывают первый и/или второй элемент с HSA линкером, причем каждый из полипептидных коннекторов содержит от 2 до 20 аминокислотных остатков.

4. Агент по любому из пп.1-3, в котором первый связывающий элемент специфически связывает ErbB2 и второй связывающий элемент специфически связывает ErbB3.

5. Агент по любому из пп.1-3, в котором первый связывающий элемент специфически связывает ErbB3 и второй связывающий элемент специфически связывает ErbB2.

6. Агент по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что первый или второй связывающий элемент представляет собой молекулу одноцепочечного антитела Fv.

7. Агент по п.6, отличающийся тем, что молекула одноцепочечного антитела Fv является молекулой человеческого или гуманизированного антитела.

8. Агент по п.5, в котором первый связывающий элемент связывает ErbB3 с K_D от 1 до 50 нм.

9. Агент по п.5, в котором второй связывающий элемент связывает ErbB2 с K_D от 0,01 до 10 нм.

10. Агент по п.8, где K_D составляет около 16 нм.

11. Агент по п.9, где K_D составляет около 0,3 нм.

12. Агент по п.6, где первый связывающий элемент специфически связывает ErbB2 и представляет собой scFv, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, 29 или 32, и где второй связывающий элемент специфически связывает ErbB3 и представляет собой scFv, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26, 28, 30 или 31.

13. Агент по п.6, где первый связывающий элемент специфически связывает ErbB3 и представляет собой scFv, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26, 28, 30 или 31, и где второй связывающий элемент специфически связывает ErbB2 и представляет собой scFv, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, 29 или 32.

14. Агент по п.13, в котором первый связывающий элемент имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 и второй связывающий элемент имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27.

15. Агент по любому из пп.1-14, период полужизни которого *in vivo* составляет от 6 ч до 7 дней.

16. Агент по п.15, период полужизни которого *in vivo* составляет более 8 ч.

17. Агент по любому из пп.1-16, в котором HSA линкер содержит аминокислотные остатки 25-44 и аминокислотные остатки 494-513 аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1.

18. Агент по любому из пп.1-16, в котором HSA линкер содержит аминокислотные остатки 25-70 и аминокислотные остатки 450-513 аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1.

19. Агент по любому из пп.1-16, в котором HSA линкер содержит аминокислотные остатки 15-100 и аминокислотные остатки 400-520 аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1.

20. Агент по любому из пп.1-16, в котором HSA линкер содержит аминокислотные остатки 10-200 и аминокислотные остатки 300-575 аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1.

21. Агент по любому из пп.1-16, в котором HSA линкер содержит аминокислотные остатки 5-250 и аминокислотные остатки 275-580 аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1.

22. Агент по п.1, где HSA линкер содержит сериновый остаток в положении 34 последовательности SEQ ID NO: 1 и глутаминовый остаток в положении 503 последовательности SEQ ID NO: 1.

23. Агент по любому из пп.1-3, где первый связывающий элемент связывает ErbB3 с K_D от около 1 до около 50 нМ и где второй связывающий элемент связывает ErbB2 с K_D от около 0,01 до около 10 нМ.

24. Агент по любому из пп.1-23, где первый связывающий элемент связывает ErbB3 с K_D равной около 16 нМ и где второй связывающий элемент связывает ErbB2 с K_D равной около 0,3 нМ.

25. Агент по любому из пп.1-24, который является стабильным, сохраняя сравнимую способность связывать как ErbB2, так и ErbB3 до и после инкубации в сыворотке человека при 37°C в течение 120 ч.

26. Набор, включающий агент по любому из пп.1-25 в упаковке с инструкцией по приему агента пациентом.

27. Применение агента по любому из пп.1-25 для лечения млекопитающего, имеющего пролиферативное заболевание, которое ассоциируется с передачей сигнала в клетках с помощью рецептора на поверхности клетки, выбранного из ErbB2 и ErbB3.

28. Применение по п.27, при котором пролиферативное заболевание представляет собой меланому, светлоклеточную саркому, рак головы и шеи, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак яичника, рак эндометрия, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак почки, рак предстательной железы, рак слюнной железы, рак легкого, рак печени, рак кожи или рак головного мозга.

29. Применение по любому из пп.27, 28, при котором млекопитающее представляет собой человека.

30. Способ получения агента по любому из пп.1-25, включающий:

(i) обеспечение экспрессии молекулы полинуклеотида, кодирующей агент, в бактериальной, дрожжевой или клетке млекопитающего или в ткани, органе или организме млекопитающего, не являющегося человеком; и

(ii) выделение агента.

31. Способ по п.30, где агент, кодируемый молекулой полинуклеотида, содержит последовательность линкера SEQ ID NO: 1.

32. Способ по п.30, где агент, кодируемый молекулой полинуклеотида, содержит первый связывающий элемент, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26, 28, 30 или 31, и второй связывающий элемент, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, 29 или 32.

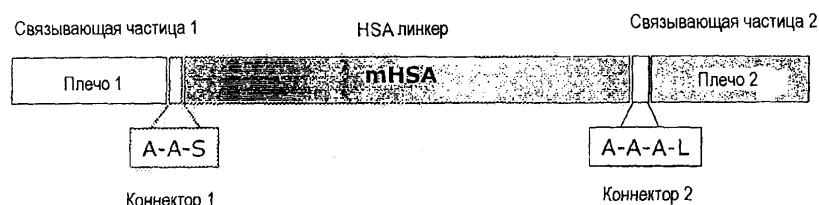
33. Фармацевтическая композиция для лечения пролиферативного заболевания, ассоциированного с передачей сигнала в клетках с помощью рецептора на поверхности клетки, выбранного из ErbB2 и ErbB3, содержащая агент по любому из пп.1-25, смешанный с фармацевтически приемлемым носителем, наполнителем или растворителем.

34. Фармацевтическая композиция по п.33, представляющая собой раствор, содержащий 25 мг/мл агента.

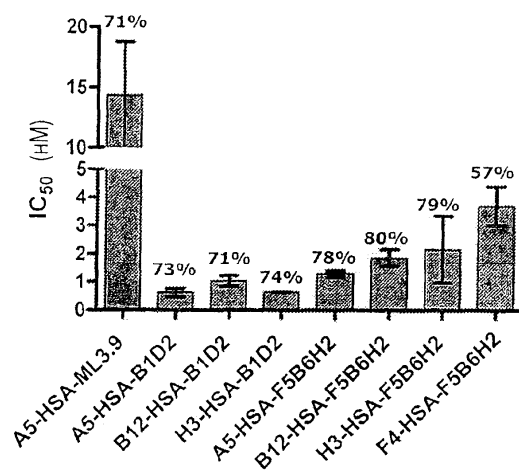
35. Применение фармацевтической композиции по п.33 для лечения человека, имеющего пролиферативное заболевание, которое ассоциируется с передачей сигнала в клетках с помощью рецептора на поверхности клетки, выбранного из ErbB2 и ErbB3.

36. Применение по п.35, где пролиферативное заболевание представляет собой солидную опухоль.

37. Применение по любому из пп.35, 36, где пролиферативное заболевание представляет собой меланому, светлоклеточную саркому, рак головы и шеи, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак яичника, рак эндометрия, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак почки, рак предстательной железы, рак слюнной железы, рак легкого, рак печени, рак кожи или рак головного мозга.

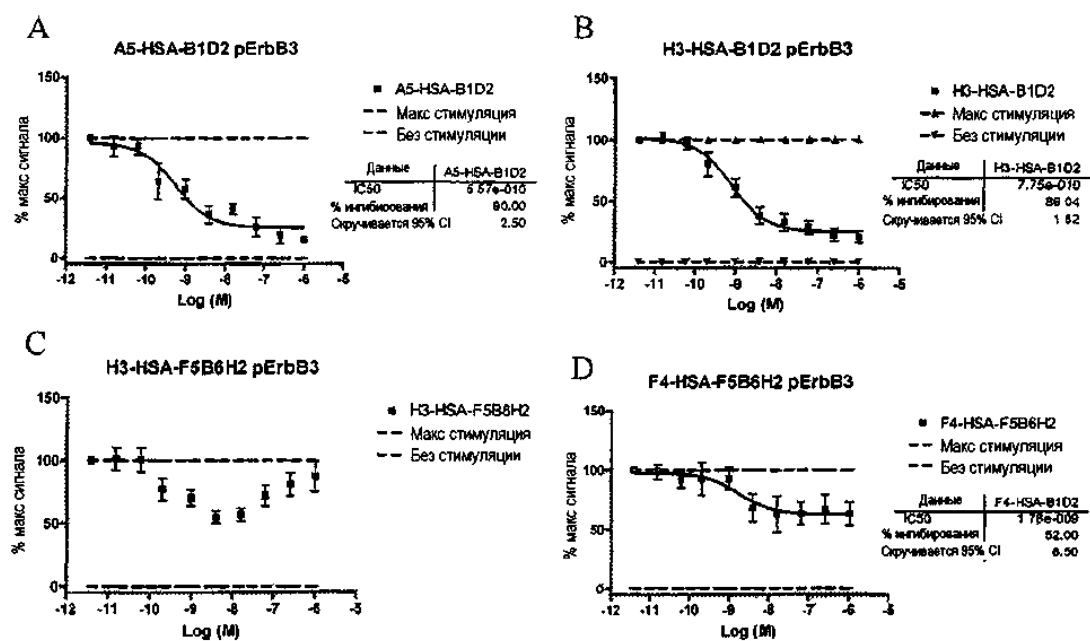


Фиг. 1

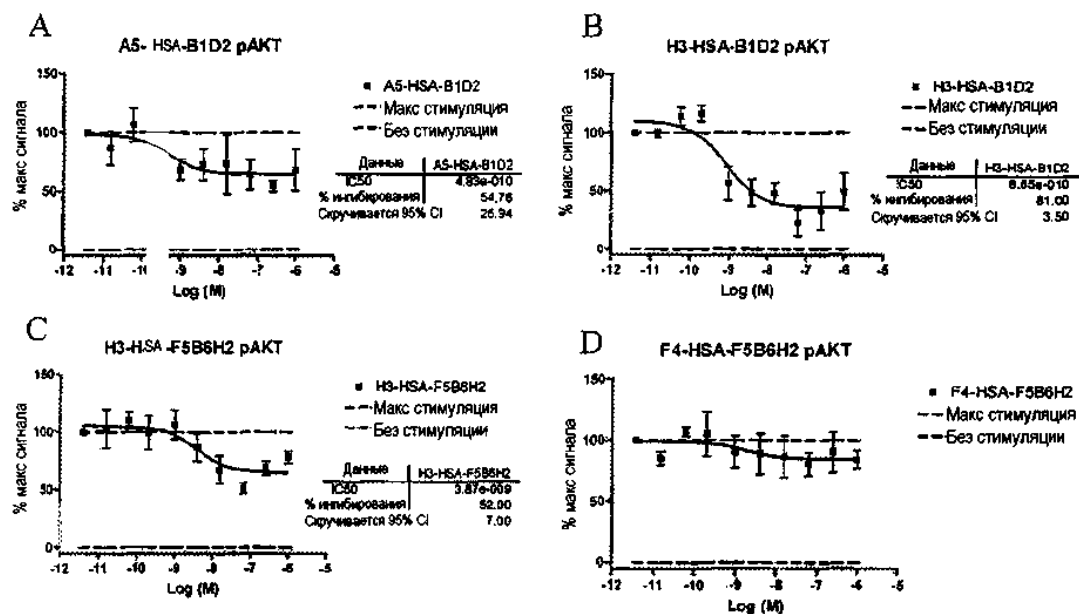


B2B3 Вариант

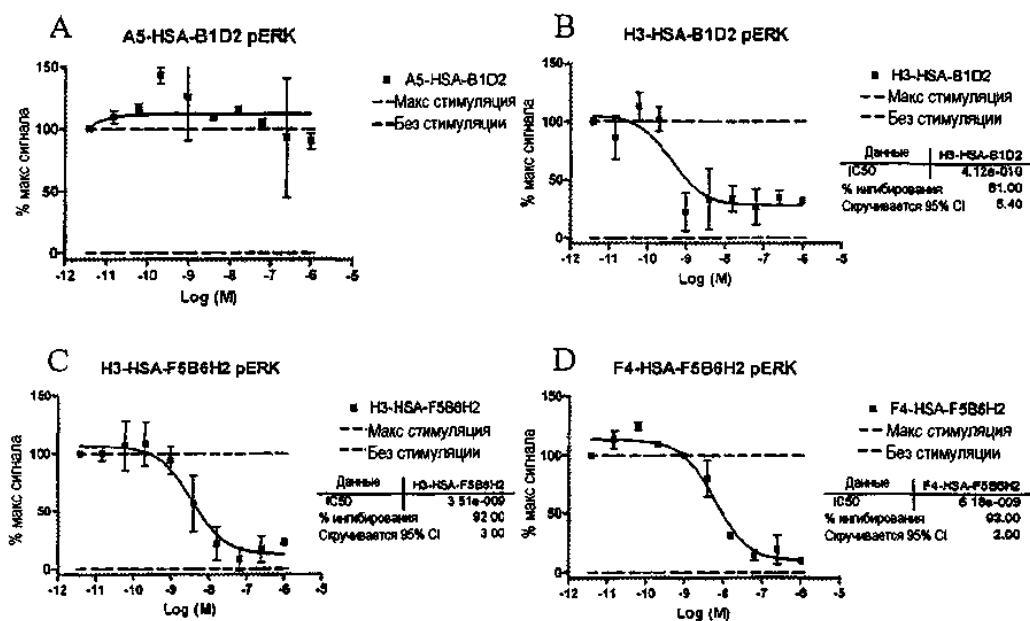
Фиг. 2



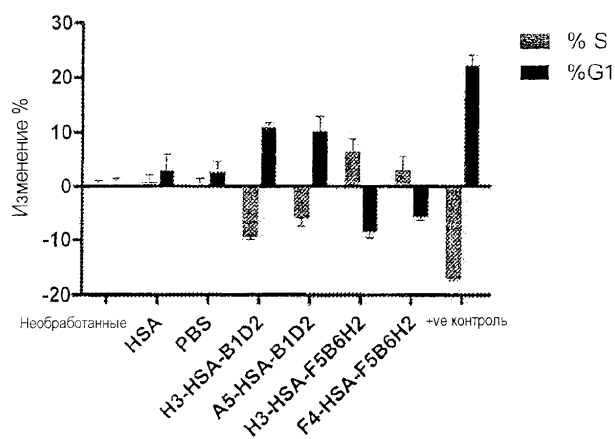
Фиг. 3



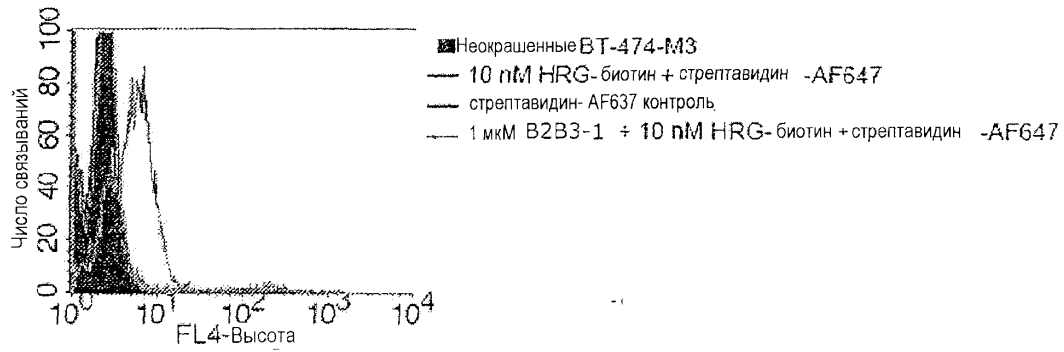
Фиг. 4



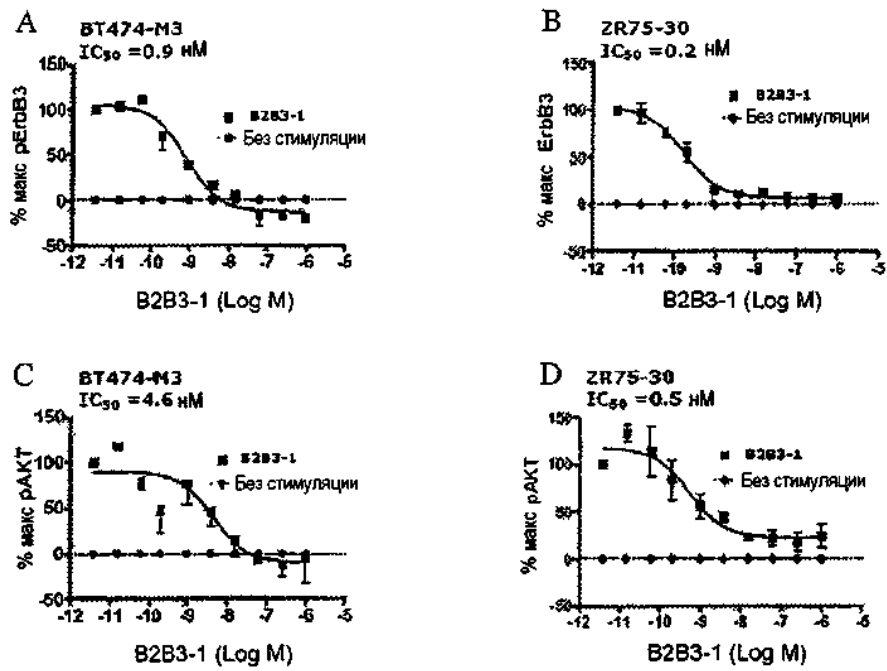
Фиг. 5



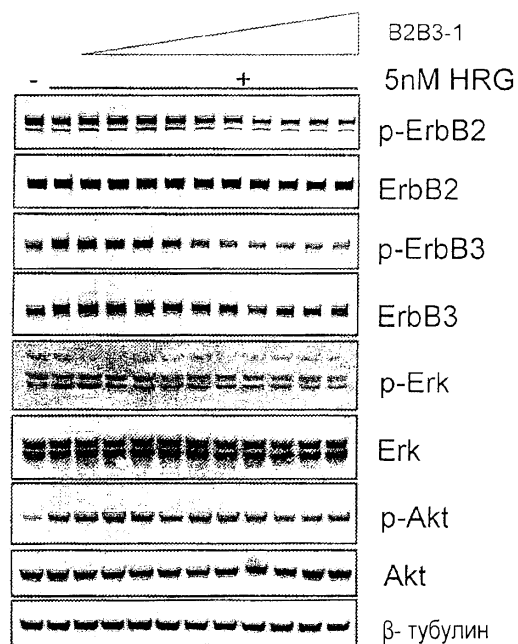
Фиг. 6



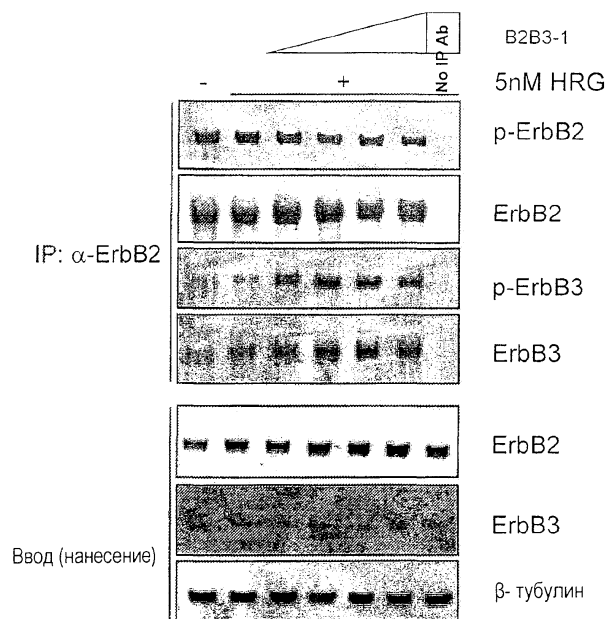
Фиг. 7



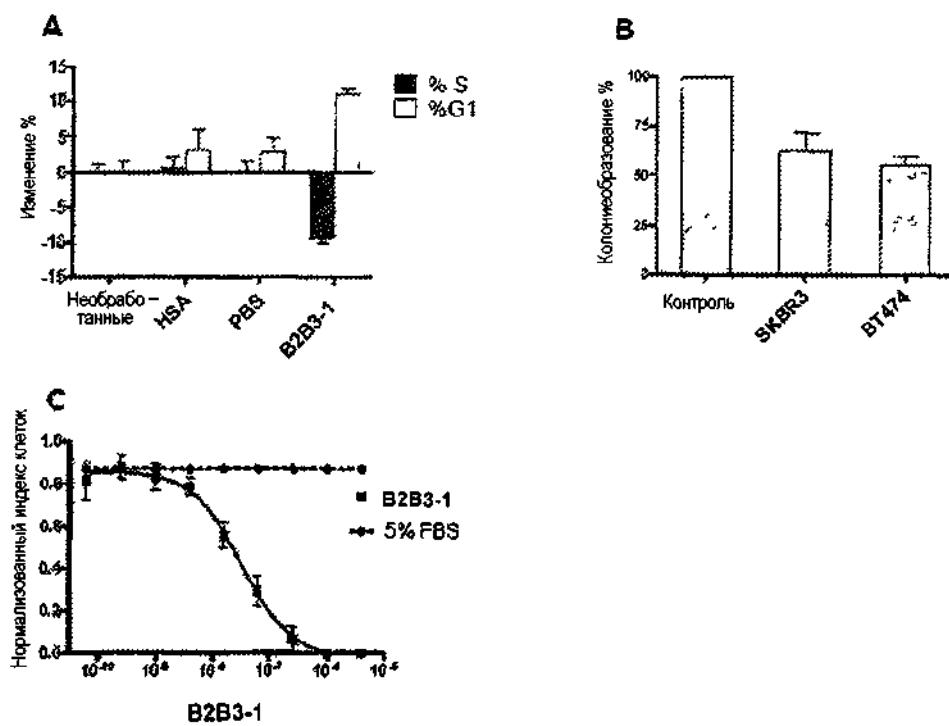
Фиг. 8



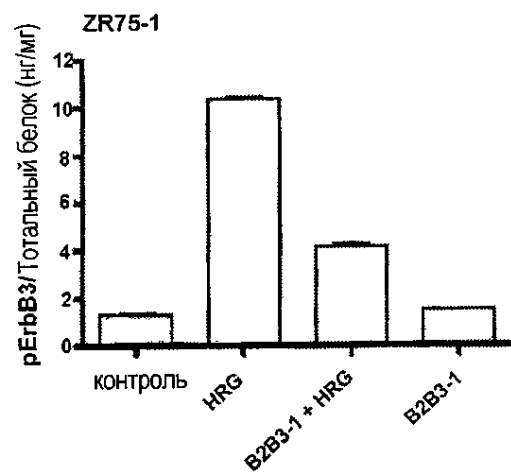
Фиг. 9



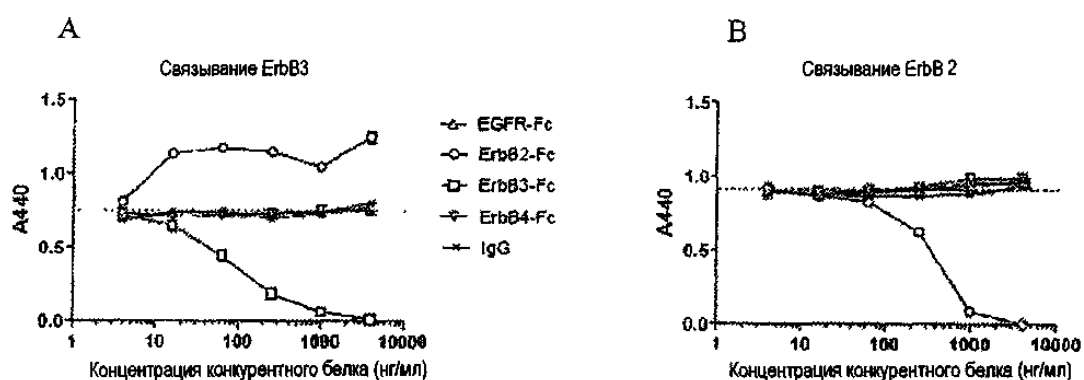
Фиг. 10



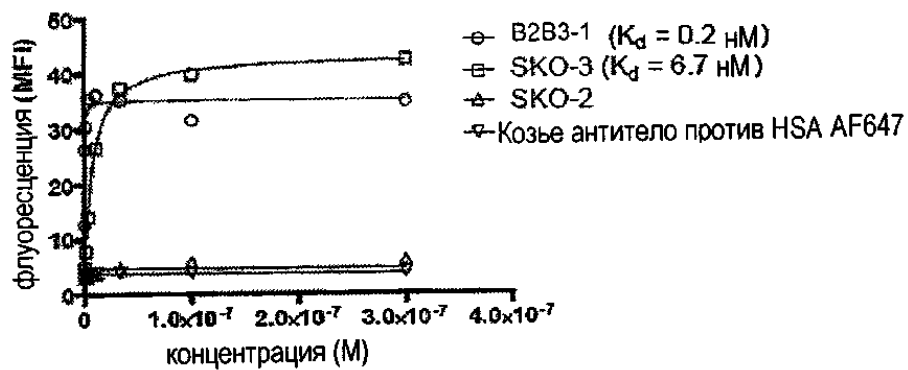
Фиг. 11



Фиг. 12

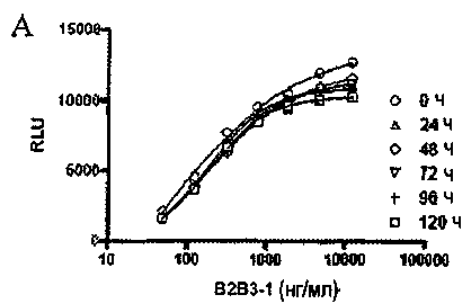


Фиг. 13

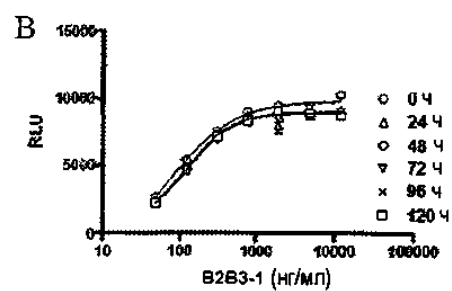


Фиг. 14

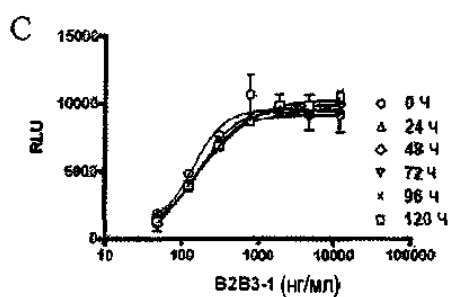
Мышь



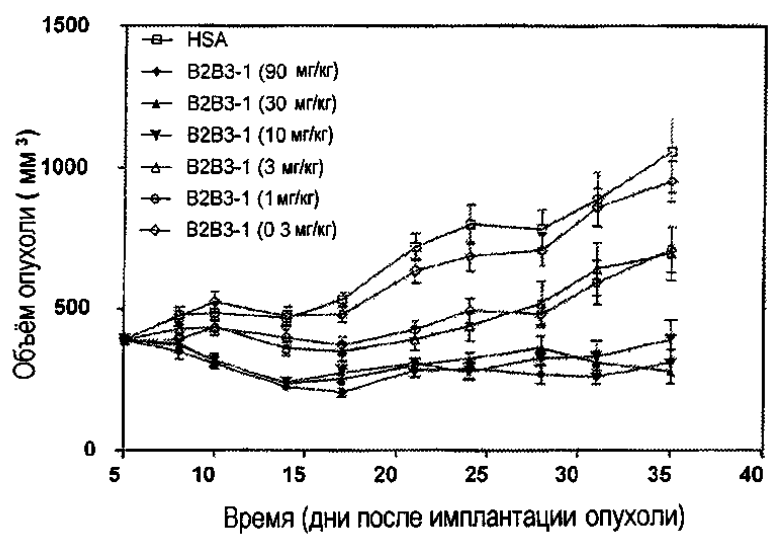
Обезьяна циномогус



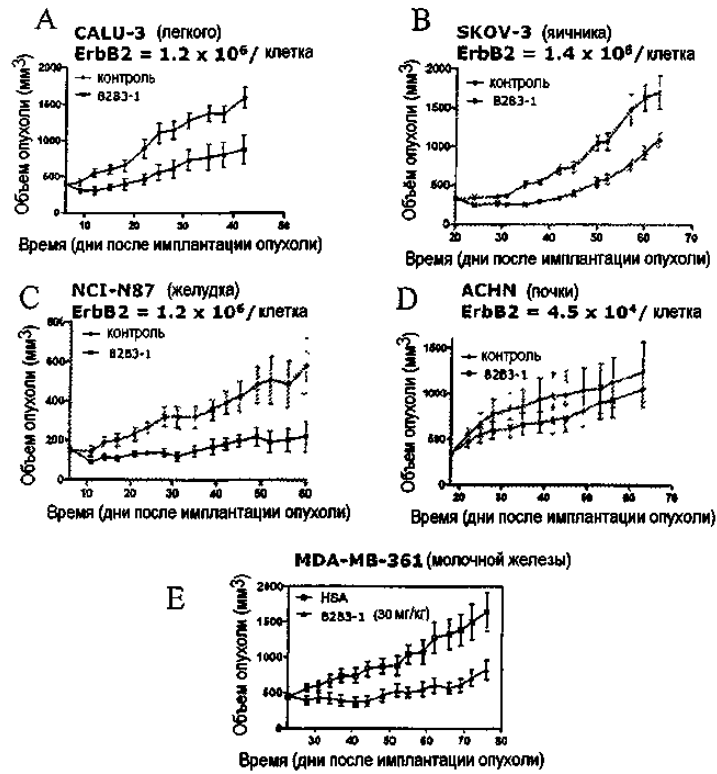
Человек



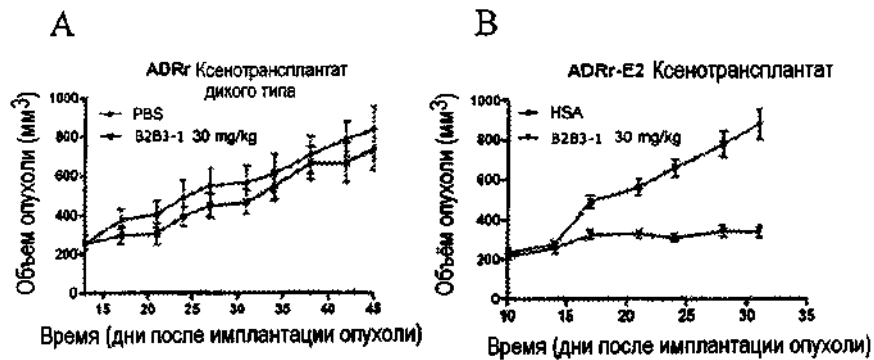
Фиг. 15



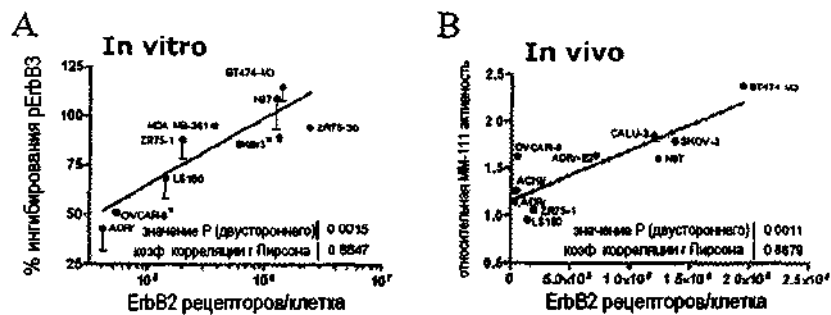
Фиг. 16



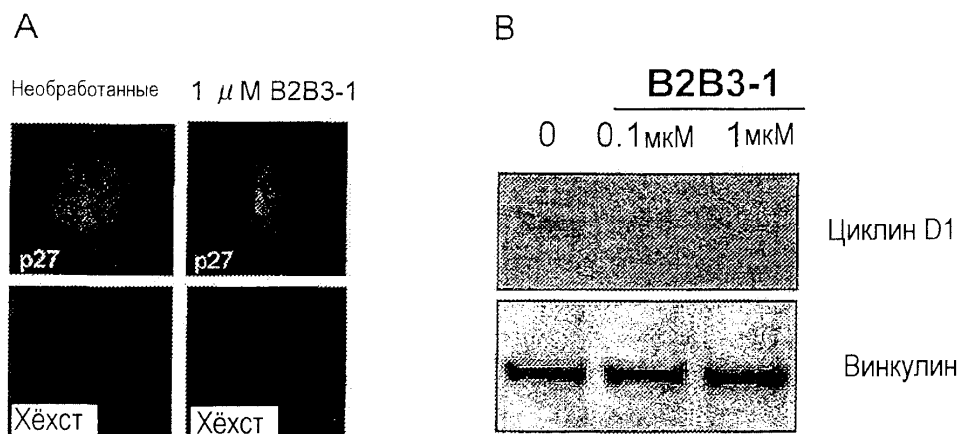
Фиг. 17



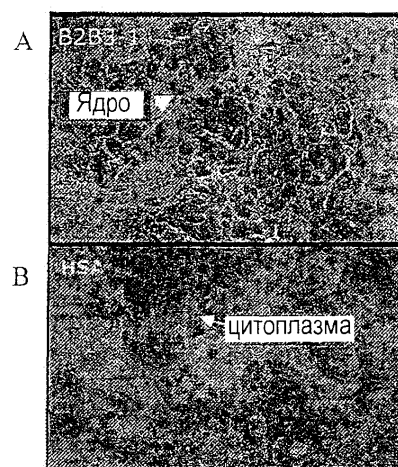
Фиг. 18



Фиг. 19

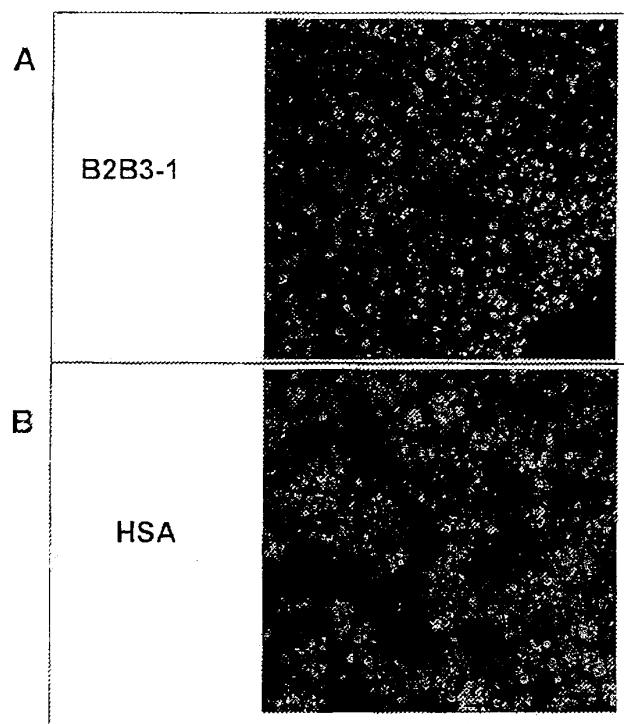


Фиг. 20

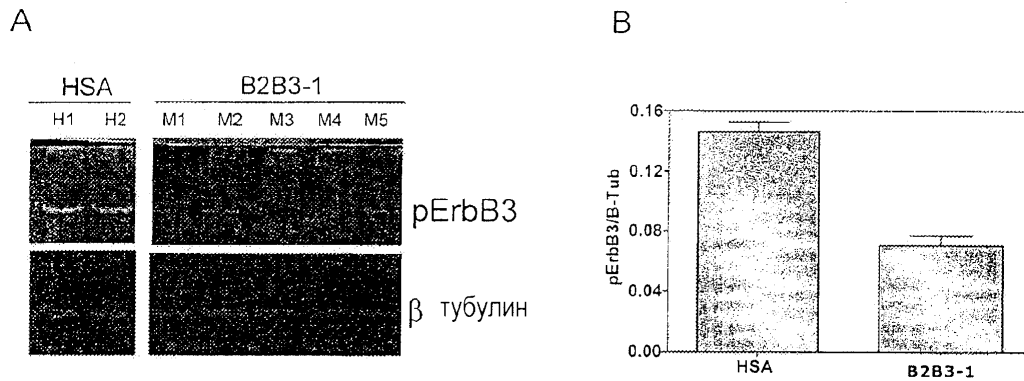
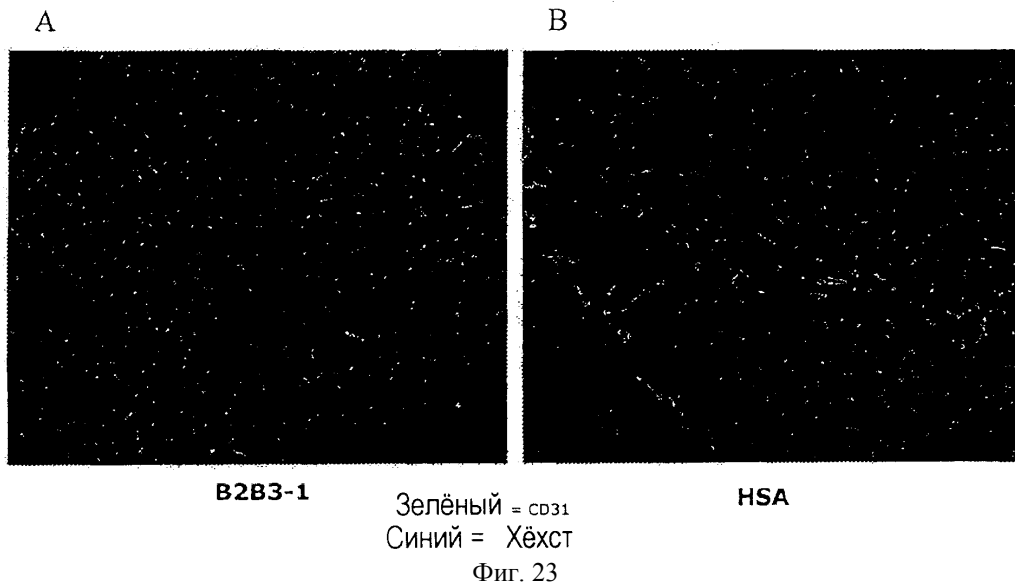


Фиг. 21

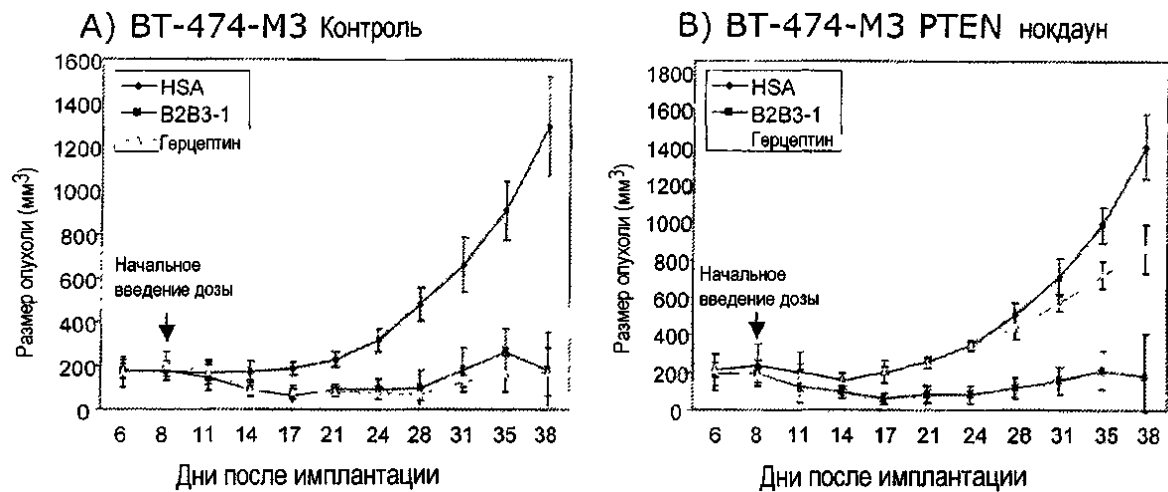
Ki67



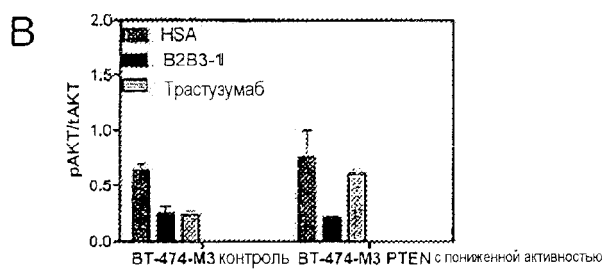
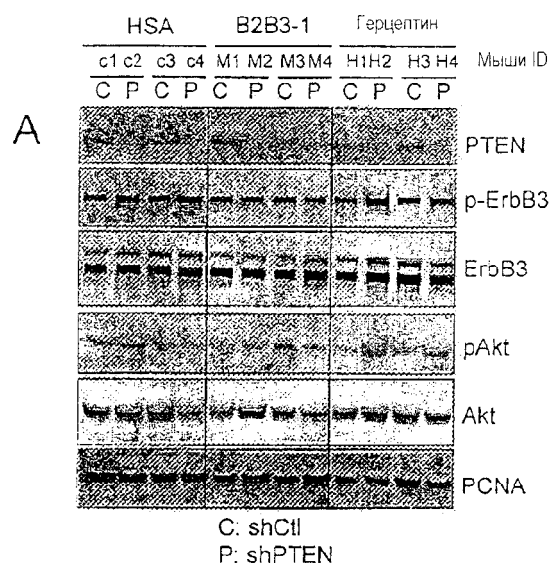
Фиг. 22



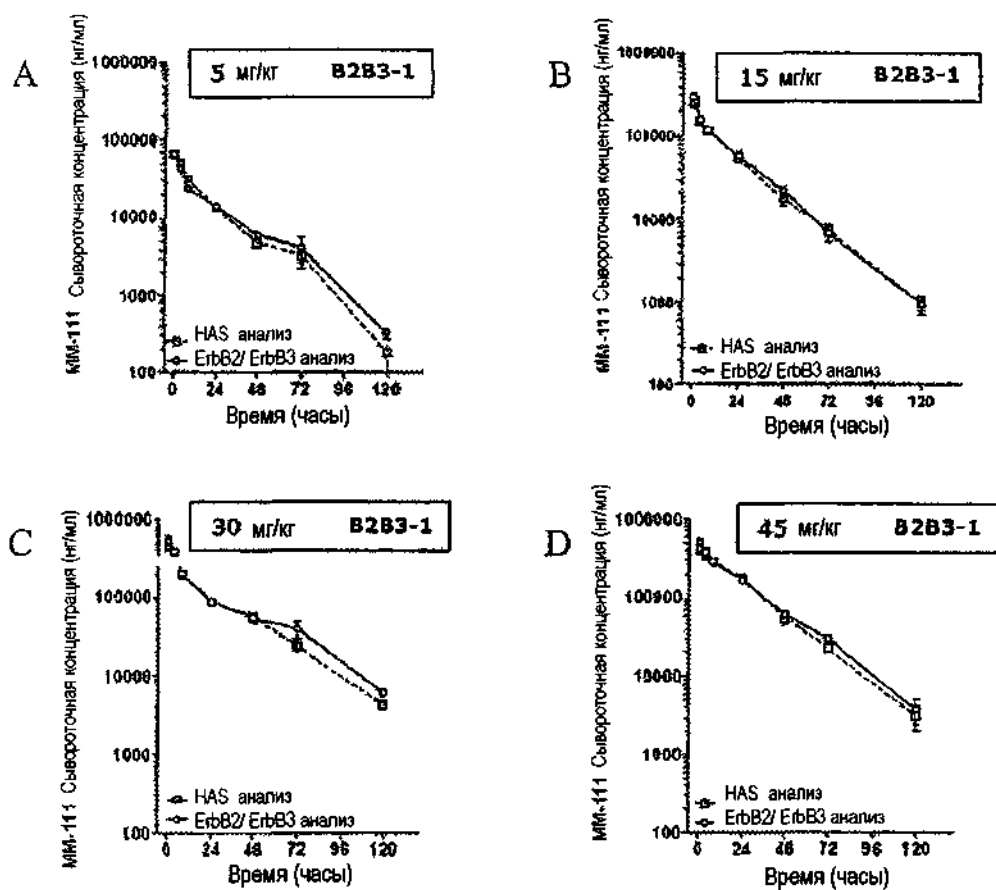
Фиг. 24



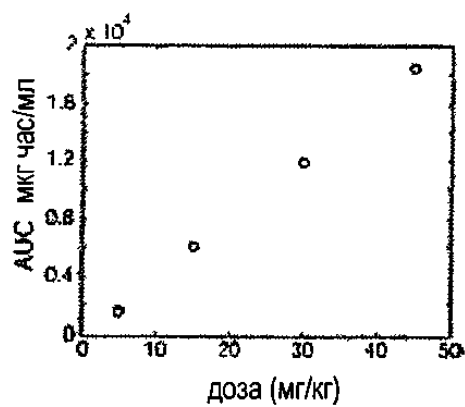
Фиг. 25



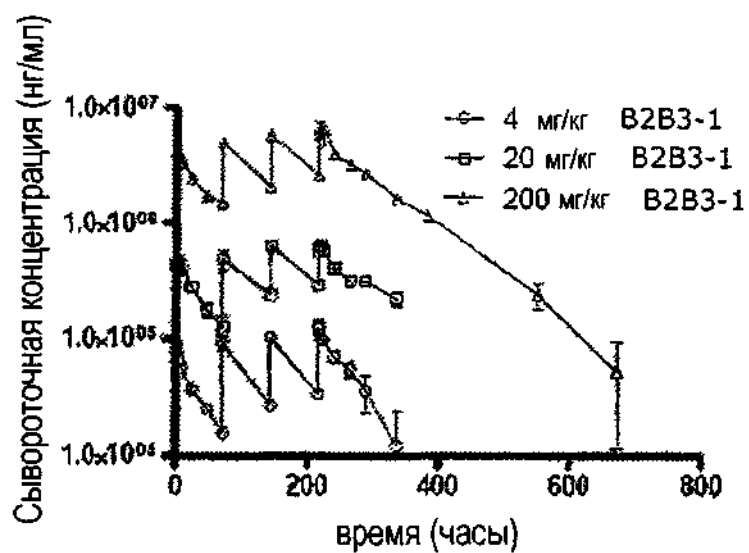
Фиг. 26



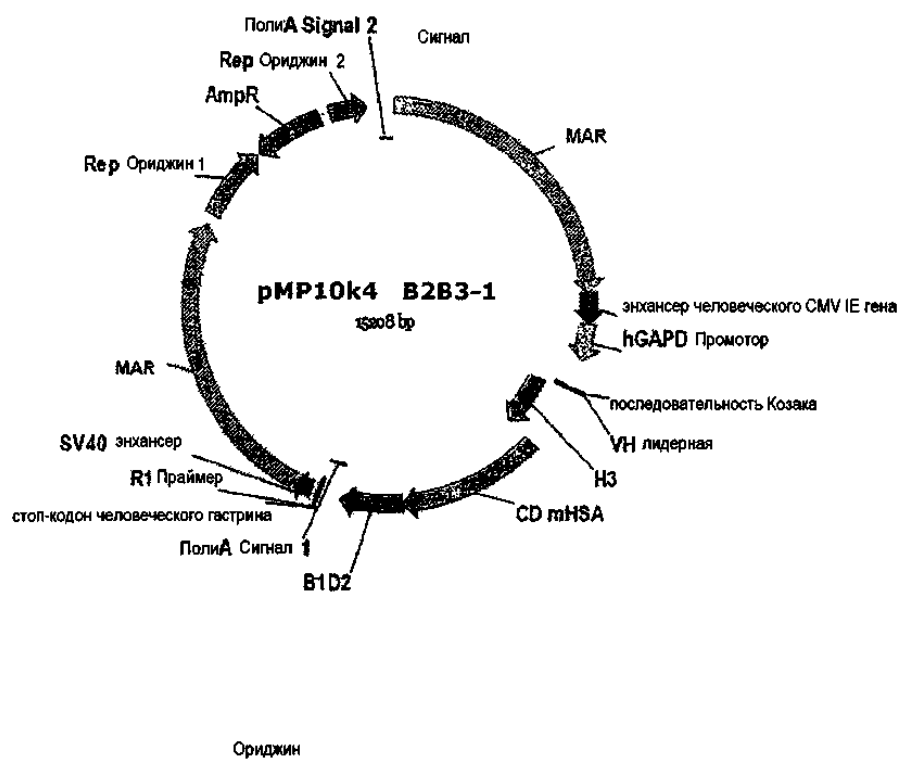
Фиг. 27



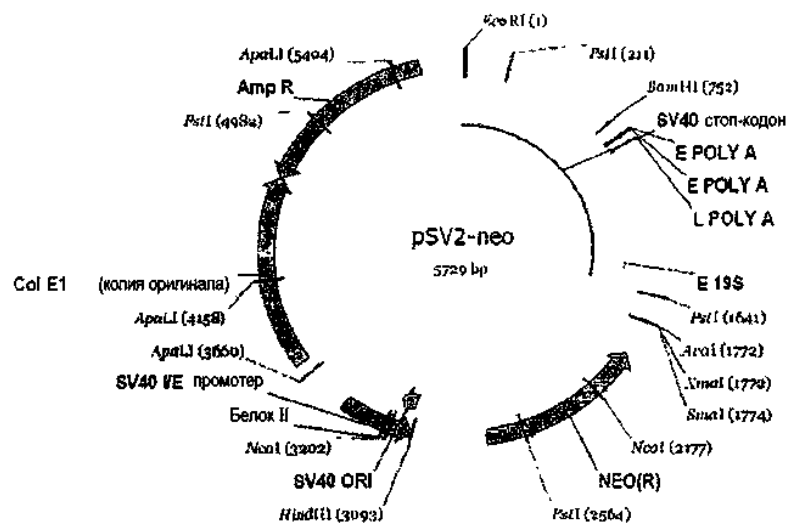
Фиг. 28



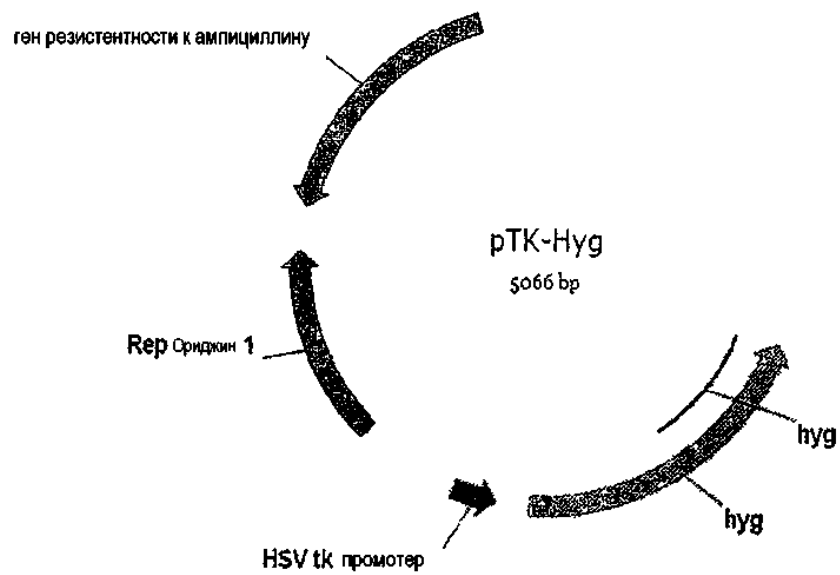
Фиг. 29



Фиг. 30



Фиг. 31



Фиг. 32

Список последовательностей

<110> МЕРРИМАК ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
 <120> ЧЕЛОВЕЧЕСКИЕ СЫВОРОТОЧНЫЕ АЛЬБУМИНОВЫЕ ЛИНКЕРЫ
 И ИХ КОНЬЮГАТЫ
 <130> 06727/028W03
 <150> 61/123,942
 <151> 2008-04-11
 <150> 61/115,797
 <151> 2008-11-18
 <160> 58
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 585
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетическая конструкция
 <400> 1
 Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
 1 5 10 15
 Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
 20 25 30
 Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
 35 40 45
 Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
 50 55 60
 Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
 65 70 75 80
 Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
 85 90 95
 Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
 100 105 110
 Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
 115 120 125
 Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
 130 135 140

022201

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

022201

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Gln Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 2
<211> 1755
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 2
gagcgctcac agagcgaagt ggcacatagg ttcaaagatc tgggcgaaga gaactttaag 60
gccctcgctc tgatcgcttt cgcacagtac ctccagcagt ctccctttga agatcacgtg 120
aaactgggtca atgaggtgac cgaatttgcc aagacatgcg tggctgatga gagtgcagaa 180

022201

```

aactgtgaca aatcactgca tactctcttt ggagataagc tgtgcaccgt cgccacactc      240
agagagactt atggggaaat ggctgactgt tgcgcaaac aggagcctga acggaatgag      300
tgtttcctcc agcacaagga tgacaacca aatctgcccc gcctcgtgcg acctgaggtc      360
gatgtgatgt gcaccgcctt tcatgacaac gaagagacat tcttgaagaa atacctgtat      420
gaaattgctc gtaggcaccc atacttttat gcccccgagc tctgttctt tgcaaagaga      480
tacaagctg ccttcaactga atgttgccag gcagctgata aggcgcgatg tctcctgcct      540
aaactggacg agctccggga tgaagtaag gcttcacagc ccaaacagcg cctgaagtgc      600
gcttctctcc agaagtttg cgagcgagca ttcaaagcct gggctgtggc ccgtctcagt      660
cagaggtttc caaaggcaga atttgctgag gtctcaaac tggtgaccga cctcacaag      720
gtccatactg agtgttgcca cggagatctg ctggaatgtg ccgacgatag agcagacctc      780
gctaaatata tctgcgagaa tcaggattcc attagctcta agctgaaaga atgttgcgag      840
aagccccctc tggaaaagag tcattgtatc gccgaggtgg aaaacgacga gatgccagca      900
gatctgccat cactcgtctc cgactttgtg gaatccaaag atgtctgcaa gaattacgca      960
gagggtaaag acgtgttccct ggggatgtt ctgtatgagt acgccccgag tcaccccgat     1020
tatagcgtcg tctcctgct ccgactggca aagacctacg aaacaactct ggagaaatgt     1080
tgcgctgccg cagaccctca tgaatgttat gctaagggtg tcgatgagtt taagccactc     1140
gtcgaagagc ccagaaacct gattaaacag aattgcgaac tgttcgagca gctcggtgaa     1200
tacaagtctc agaacgccct gctcgtgcgt tataccaaaa agtccctca ggtgtctaca     1260
ccaactctgg tggaggtcag taggaatctg ggcaaagtgg gatcaaagtg ttgcaaacac     1320
cccgaggcaa agagaatgcc ttgtgtgtaa gattacctct ccgtcgtgct gaaccagctc     1380
tgcgtgctgc atgaaaagac ccagtcagc gatcgggtga caaaatgttg caccgaatct     1440
ctggtcaatc gccgacctg ttccagtgcc ctogaagtgg acgaaactta tgtgcctaag     1500
gagtttcagg ctgaaacatt cacctttcac gccgatatct gcaactctgtc cgagaaagaa     1560
aggcagatta agaaacagac agcactggtc gagctcgtga agcataaacc aaaggctacc     1620
aaggagcagc tgaagccgt catggacgat ttgcgacgtt ttgtggaaaa gtgttgcaaa     1680
gccgacgata aggagacttg ttgcgcagaa gaggggaaaa agctcgtggc tgccagccag     1740
gcagctctgg gtctg      1755

```

<210> 3
 <211> 585
 <212> EEJOK
 <213> Homo sapiens

<400> 3

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

022201

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

022201

260	265	270
Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His 275 280 285		
Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser 290 295 300		
Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala 305 310 315 320		
Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg 325 330 335		
Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr 340 345 350		
Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu 355 360 365		
Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro 370 375 380		
Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu 385 390 395 400		
Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro 405 410 415		
Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys 420 425 430		
Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys 435 440 445		
Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His 450 455 460		
Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser 465 470 475 480		
Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr 485 490 495		
Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp 500 505 510		
Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala		

022201

515	520	525	
Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu			
530	535	540	
Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys			
545	550	555	560
Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val			
565	570	575	
Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu			
580	585		
<210> 4			
<211> 1755			
<212> ДНК			
<213> Homo sapiens			
<400> 4			
gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcgg tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa	60		
gccttggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt gtccatttga agatcatgta	120		
aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg tagctgatga gtcagctgaa	180		
aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt	240		
cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa	300		
tgcttcttgc aacacaaaga tgacaacca aacctcccc gattggtgag accagaggtt	360		
gatgtgatgt gcaactgctt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaaa atacttatat	420		
gaaattgcca gaagacatcc ttacttttat gcccgggaac tccttttctt tgctaaaagg	480		
tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca	540		
aagctcgaat aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaaatgt	600		
gccagctctc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtgcc tcgcctgagc	660		
cagagatttc ccaaagctga gtttgacaga gtttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa	720		
gtccacacgg aatgctgcca tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggaacct	780		
gccaaagtata tctgtgaaaa tcaggattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa	840		
aaacctctgt tgaaaaaat ccaactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct	900		
gacttgccct cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct	960		
gaggcaaaag atgtcttctt gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat	1020		
tactctgtcg tgctgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc	1080		
tgtgccgctg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt	1140		
gtggaagagc ctcagaattt aatcaaacaa aactgtgagc tttttaagca gcttggagag	1200		

tacaaattcc agaatgcgct attagtctgt tacaccaaga aagtacccca agtgtcaact 1260
 ccaactcttg tagagggtctc aagaaaccta ggaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaaacat 1320
 cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggctct gaaccagtta 1380
 tgtgtgttgc atgagaaaaac gccagtaagt gacagagtca caaaatgctg cacagagtcc 1440
 ttggtgaaca ggcgaccatg cttttcagct ctggaagtcg atgaaacata cgttcccaaa 1500
 gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560
 agacaaatca agaaacaaaac tgcacttgtt gagcttgtga aacacaagcc caaggcaaca 1620
 aaagagcaac tgaagctgt tatggatgat ttgcgagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680
 gctgacgata aggagacctg ctttgccgag gagggtaaaa aacttgttgc tgcaagtcaa 1740
 gctgccttag gctta 1755

<210> 5
 <211> 4
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 5

Ala Ala Ala Leu
 1

<210> 6
 <211> 588
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 6

Ala Ala Ser Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp
 1 5 10 15

Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln
 20 25 30

Tyr Leu Gln Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu
 35 40 45

Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn
 50 55 60

Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val
 65 70 75 80

022201

Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys
85 90 95

Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn
100 105 110

Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr
115 120 125

Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu
130 135 140

Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe
145 150 155 160

Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp
165 170 175

Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly
180 185 190

Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys
195 200 205

Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln
210 215 220

Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp
225 230 235 240

Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys
245 250 255

Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp
260 265 270

Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu
275 280 285

Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp
290 295 300

Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys
305 310 315 320

Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu
325 330 335

022201

Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu
 340 345 350
 Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp
 355 360 365
 Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val
 370 375 380
 Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln
 385 390 395 400
 Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys
 405 410 415
 Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn
 420 425 430
 Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg
 435 440 445
 Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys
 450 455 460
 Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys
 465 470 475 480
 Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val
 485 490 495
 Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Gln Ala Glu Thr Phe Thr Phe
 500 505 510
 His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys
 515 520 525
 Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys
 530 535 540
 Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys
 545 550 555 560
 Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys
 565 570 575
 Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
 580 585

022201

<210> 7
 <211> 588
 <212> БЕЛСК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 7

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

022201

Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln
210 215 220

Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp
225 230 235 240

Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys
245 250 255

Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp
260 265 270

Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu
275 280 285

Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp
290 295 300

Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys
305 310 315 320

Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu
325 330 335

Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu
340 345 350

Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp
355 360 365

Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val
370 375 380

Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln
385 390 395 400

Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys
405 410 415

Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn
420 425 430

Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg
435 440 445

Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys
450 455 460

022201

Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys
465 470 475 480

Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val
485 490 495

Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Gln Ala Glu Thr Phe Thr Phe
500 505 510

His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys
515 520 525

Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys
530 535 540

Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys
545 550 555 560

Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys
565 570 575

Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 8
<211> 589
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 8

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

022201

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

022201

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Gln Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Ala Ala Ala Leu
580 585

<210> 9
<211> 592

022201

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 9

Ala Ala Ser Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp
1 5 10 15

Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln
20 25 30

Tyr Leu Gln Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu
35 40 45

Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn
50 55 60

Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val
65 70 75 80

Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys
85 90 95

Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn
100 105 110

Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr
115 120 125

Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu
130 135 140

Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe
145 150 155 160

Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp
165 170 175

Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly
180 185 190

Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys
195 200 205

Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln
210 215 220

022201

Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp
225 230 235 240

Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys
245 250 255

Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp
260 265 270

Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu
275 280 285

Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp
290 295 300

Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys
305 310 315 320

Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu
325 330 335

Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu
340 345 350

Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp
355 360 365

Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val
370 375 380

Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln
385 390 395 400

Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys
405 410 415

Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn
420 425 430

Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg
435 440 445

Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys
450 455 460

Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys
465 470 475 480

022201

Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val
485 490 495

Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Gln Ala Glu Thr Phe Thr Phe
500 505 510

His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys
515 520 525

Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys
530 535 540

Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys
545 550 555 560

Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys
565 570 575

Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Ala Ala Ala Leu
580 585 590

<210> 10
<211> 592
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 10

Ala Ala Gln Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp
1 5 10 15

Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln
20 25 30

Tyr Leu Gln Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu
35 40 45

Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn
50 55 60

Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val
65 70 75 80

Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys
85 90 95

Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn
100 105 110

022201

Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr
115 120 125

Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu
130 135 140

Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe
145 150 155 160

Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp
165 170 175

Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly
180 185 190

Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys
195 200 205

Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln
210 215 220

Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp
225 230 235 240

Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys
245 250 255

Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp
260 265 270

Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu
275 280 285

Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp
290 295 300

Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys
305 310 315 320

Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu
325 330 335

Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu
340 345 350

Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp
355 360 365

022201

Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val
370 375 380

Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln
385 390 395 400

Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys
405 410 415

Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn
420 425 430

Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg
435 440 445

Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys
450 455 460

Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys
465 470 475 480

Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val
485 490 495

Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Gln Ala Glu Thr Phe Thr Phe
500 505 510

His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys
515 520 525

Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys
530 535 540

Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys
545 550 555 560

Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys
565 570 575

Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Ala Ala Ala Leu
580 585 590

<210> 11
<211> 588
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 11

Ala Ala Ser Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp
 1 5 10 15

Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln
 20 25 30

Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu
 35 40 45

Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn
 50 55 60

Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val
 65 70 75 80

Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys
 85 90 95

Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn
 100 105 110

Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr
 115 120 125

Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu
 130 135 140

Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe
 145 150 155 160

Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp
 165 170 175

Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly
 180 185 190

Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys
 195 200 205

Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln
 210 215 220

Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp
 225 230 235 240

022201

Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys
245 250 255

Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp
260 265 270

Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu
275 280 285

Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp
290 295 300

Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys
305 310 315 320

Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu
325 330 335

Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu
340 345 350

Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp
355 360 365

Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val
370 375 380

Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln
385 390 395 400

Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys
405 410 415

Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn
420 425 430

Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg
435 440 445

Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys
450 455 460

Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys
465 470 475 480

Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val
485 490 495

022201

Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe
500 505 510

His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys
515 520 525

Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys
530 535 540

Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys
545 550 555 560

Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys
565 570 575

Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 12
<211> 588
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 12

Ala Ala Gln Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp
1 5 10 15

Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln
20 25 30

Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu
35 40 45

Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn
50 55 60

Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val
65 70 75 80

Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys
85 90 95

Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn
100 105 110

Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr
115 120 125

022201

Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu
130 135 140

Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe
145 150 155 160

Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp
165 170 175

Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly
180 185 190

Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys
195 200 205

Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln
210 215 220

Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp
225 230 235 240

Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys
245 250 255

Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp
260 265 270

Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu
275 280 285

Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp
290 295 300

Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys
305 310 315 320

Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu
325 330 335

Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu
340 345 350

Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp
355 360 365

Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val
370 375 380

022201

Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln
385 390 395 400

Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys
405 410 415

Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn
420 425 430

Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg
435 440 445

Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys
450 455 460

Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys
465 470 475 480

Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val
485 490 495

Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe
500 505 510

His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys
515 520 525

Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys
530 535 540

Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys
545 550 555 560

Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys
565 570 575

Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 13
<211> 589
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 13

022201

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

022201

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

022201

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Ala Ala Ala Leu
580 585

<210> 14
<211> 592
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 14

Ala Ala Ser Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp
1 5 10 15

Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln
20 25 30

Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu
35 40 45

Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn
50 55 60

Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val
65 70 75 80

Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys
85 90 95

Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn
100 105 110

Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr
115 120 125

Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu
130 135 140

022201

Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe
145 150 155 160

Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp
165 170 175

Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly
180 185 190

Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys
195 200 205

Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln
210 215 220

Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp
225 230 235 240

Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys
245 250 255

Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp
260 265 270

Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu
275 280 285

Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp
290 295 300

Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys
305 310 315 320

Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu
325 330 335

Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu
340 345 350

Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp
355 360 365

Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val
370 375 380

Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln
385 390 395 400

022201

Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys
405 410 415

Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn
420 425 430

Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg
435 440 445

Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys
450 455 460

Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys
465 470 475 480

Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val
485 490 495

Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe
500 505 510

His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys
515 520 525

Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys
530 535 540

Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys
545 550 555 560

Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys
565 570 575

Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Ala Ala Ala Leu
580 585 590

<210> 15
<211> 592
<212> БЕЛЮК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 15

Ala Ala Gln Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp
1 5 10 15

022201

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

022201

Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu
 275 280 285
 Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp
 290 295 300
 Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys
 305 310 315 320
 Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu
 325 330 335
 Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu
 340 345 350
 Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp
 355 360 365
 Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val
 370 375 380
 Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln
 385 390 395 400
 Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys
 405 410 415
 Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn
 420 425 430
 Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg
 435 440 445
 Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys
 450 455 460
 Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys
 465 470 475 480
 Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val
 485 490 495
 Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe
 500 505 510
 His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys
 515 520 525

022201

Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys
530 535 540

Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys
545 550 555 560

Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys
565 570 575

Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Ala Ala Ala Leu
580 585 590

<210> 16
<211> 1095
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 16

Gln Val Gln Leu Gln 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 Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Asn Ile Asn Arg Asp Gly Ser Ala Ser Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp 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 Arg Gly Val Gly Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr 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

Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly
145 150 155 160

022201

Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asp Arg
180 185 190

Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr
195 200 205

Ala Ser Leu Ile Ile Ser Gly Leu Gln Ala Asp Asp Glu Ala Asp Tyr
210 215 220

Tyr Cys Ser Ser Tyr Gly Ser Ser Ser Thr His Val Ile Phe Gly Gly
225 230 235 240

Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ala Ala Ser Asp Ala His Lys Ser
245 250 255

Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala
260 265 270

Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Ser Pro Phe Glu
275 280 285

Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys
290 295 300

Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu
305 310 315 320

Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly
325 330 335

Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys
340 345 350

Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg
355 360 365

Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr
370 375 380

Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe
385 390 395 400

Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe
405 410 415

022201

Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys
 420 425 430
 Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg
 435 440 445
 Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala
 450 455 460
 Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala
 465 470 475 480
 Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys
 485 490 495
 Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala
 500 505 510
 Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu
 515 520 525
 Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val
 530 535 540
 Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe
 545 550 555 560
 Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val
 565 570 575
 Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr
 580 585 590
 Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu
 595 600 605
 Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val
 610 615 620
 Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys
 625 630 635 640
 Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn
 645 650 655
 Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro
 660 665 670

022201

Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys
675 680 685

Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu
690 695 700

Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val
705 710 715 720

Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg
725 730 735

Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu
740 745 750

Phe Gln Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser
755 760 765

Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val
770 775 780

Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp
785 790 795 800

Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu
805 810 815

Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala
820 825 830

Ala Leu Gly Leu Ala Ala Ala Leu Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly
835 840 845

Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly
850 855 860

Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met
865 870 875 880

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Met Gly Leu Ile Tyr Pro Gly Asp Ser
885 890 895

Asp Thr Lys Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Val
900 905 910

Asp Lys Ser Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Pro
915 920 925

022201

Ser Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg His Asp Val Gly Tyr Cys
930 935 940

Thr Asp Arg Thr Cys Ala Lys Trp Pro Glu Trp Leu Gly Val Trp Gly
945 950 955 960

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly
965 970 975

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro
980 985 990

Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly
995 1000 1005

Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln
1010 1015 1020

Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp His Thr Asn
1025 1030 1035

Arg Pro Ala Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly
1040 1045 1050

Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Phe Arg Ser Glu Asp Glu
1055 1060 1065

Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Tyr Thr Leu Ser Gly Trp
1070 1075 1080

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
1085 1090 1095

<210> 17
<211> 1092
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 17

Gln Val Gln Leu Val Gln 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 Ser Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

022201

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr 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 Val Ala Thr Thr Pro Phe 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 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val
130 135 140

Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser
145 150 155 160

Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro
165 170 175

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

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser
195 200 205

Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Ala Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ser Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala
245 250 255

His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu
260 265 270

Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val
275 280 285

022201

Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp
 290 295 300
 Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp
 305 310 315 320
 Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala
 325 330 335
 Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln
 340 345 350
 His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val
 355 360 365
 Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys
 370 375 380
 Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro
 385 390 395 400
 Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys
 405 410 415
 Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu
 420 425 430
 Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys
 435 440 445
 Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val
 450 455 460
 Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser
 465 470 475 480
 Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly
 485 490 495
 Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile
 500 505 510
 Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu
 515 520 525
 Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp
 530 535 540

022201

Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser
 545 550 555 560
 Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly
 565 570 575
 Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val
 580 585 590
 Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys
 595 600 605
 Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu
 610 615 620
 Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys
 625 630 635 640
 Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu
 645 650 655
 Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val
 660 665 670
 Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His
 675 680 685
 Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val
 690 695 700
 Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg
 705 710 715 720
 Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe
 725 730 735
 Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Gln Ala
 740 745 750
 Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu
 755 760 765
 Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys
 770 775 780
 Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala
 785 790 795 800

022201

Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe
805 810 815

Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly
820 825 830

Leu Ala Ala Ala Leu Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
835 840 845

Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
850 855 860

Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
865 870 875 880

Gly Leu Glu Tyr Met Gly Leu Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Lys
885 890 895

Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser
900 905 910

Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Pro Ser Asp Ser
915 920 925

Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg His Asp Val Gly Tyr Cys Thr Asp Arg
930 935 940

Thr Cys Ala Lys Trp Pro Glu Trp Leu Gly Val Trp Gly Gln Gly Thr
945 950 955 960

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Ser
965 970 975

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser
980 985 990

Ala Ala Pro Gly Gln Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser
995 1000 1005

Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly
1010 1015 1020

Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp His Thr Asn Arg Pro Ala
1025 1030 1035

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala
1040 1045 1050

022201

Ser Leu Ala Ile Ser Gly Phe Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
1055 1060 1065

Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Tyr Thr Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly
1070 1075 1080

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
1085 1090

<210> 18
<211> 1083
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 18

Gln Val Gln Leu Val Gln 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 Ser Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr 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 Val Ala Thr Thr Pro Phe 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 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val
130 135 140

Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser
145 150 155 160

Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro
165 170 175

022201

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

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser
195 200 205

Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Ala Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ser Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala
245 250 255

His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu
260 265 270

Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val
275 280 285

Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp
290 295 300

Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp
305 310 315 320

Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala
325 330 335

Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln
340 345 350

His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val
355 360 365

Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys
370 375 380

Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro
385 390 395 400

Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys
405 410 415

Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu
420 425 430

022201

Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys
 435 440 445
 Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val
 450 455 460
 Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser
 465 470 475 480
 Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly
 485 490 495
 Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile
 500 505 510
 Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu
 515 520 525
 Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp
 530 535 540
 Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser
 545 550 555 560
 Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly
 565 570 575
 Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val
 580 585 590
 Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys
 595 600 605
 Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu
 610 615 620
 Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys
 625 630 635 640
 Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu
 645 650 655
 Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val
 660 665 670
 Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His
 675 680 685

022201

Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val
690 695 700

Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg
705 710 715 720

Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe
725 730 735

Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Gln Ala
740 745 750

Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu
755 760 765

Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys
770 775 780

Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala
785 790 795 800

Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe
805 810 815

Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly
820 825 830

Leu Ala Ala Ala Leu Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
835 840 845

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
850 855 860

Thr Phe Arg Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
865 870 875 880

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Arg Gly Asp Asn Thr Tyr
885 890 895

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
900 905 910

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
915 920 925

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Met Thr Ser Asn Ala Val Gly Phe Asp
930 935 940

022201

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
 945 950 955 960
 Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gln Ser Val Leu Thr
 965 970 975
 Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser
 980 985 990
 Cys Thr Gly Arg His Ser Asn Ile Gly Leu Gly Tyr Gly Val His Trp
 995 1000 1005
 Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly
 1010 1015 1020
 Asn Thr Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Phe
 1025 1030 1035
 Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln Ala
 1040 1045 1050
 Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Arg Arg Thr
 1055 1060 1065
 Pro Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 1070 1075 1080
 <210> 19
 <211> 1092
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетическая конструкция
 <400> 19
 Gln Val Gln Leu Val Gln 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 Ser Phe Asn Thr Tyr
 20 25 30
 Asp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

022201

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 Val Ala Thr Thr Pro Phe 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 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val
 130 135 140
 Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser
 145 150 155 160
 Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro
 165 170 175
 Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser
 180 185 190
 Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser
 195 200 205
 Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
 210 215 220
 Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Ala Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 225 230 235 240
 Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ser Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala
 245 250 255
 His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu
 260 265 270
 Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val
 275 280 285
 Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp
 290 295 300
 Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp
 305 310 315 320

022201

Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala
325 330 335

Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln
340 345 350

His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val
355 360 365

Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys
370 375 380

Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro
385 390 395 400

Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys
405 410 415

Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu
420 425 430

Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys
435 440 445

Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val
450 455 460

Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser
465 470 475 480

Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly
485 490 495

Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile
500 505 510

Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu
515 520 525

Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp
530 535 540

Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser
545 550 555 560

Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly
565 570 575

022201

Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val
580 585 590

Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys
595 600 605

Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu
610 615 620

Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys
625 630 635 640

Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu
645 650 655

Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val
660 665 670

Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His
675 680 685

Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val
690 695 700

Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg
705 710 715 720

Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe
725 730 735

Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Gln Ala
740 745 750

Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu
755 760 765

Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys
770 775 780

Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala
785 790 795 800

Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe
805 810 815

Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly
820 825 830

022201

Leu Ala Ala Ala Leu Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
 835 840 845
 Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
 850 855 860
 Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
 865 870 875 880
 Gly Leu Glu Tyr Met Gly Leu Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Lys
 885 890 895
 Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser
 900 905 910
 Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Pro Ser Asp Ser
 915 920 925
 Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg His Asp Val Gly Tyr Cys Ser Ser Ser
 930 935 940
 Asn Cys Ala Lys Trp Pro Glu Tyr Phe Gln His Trp Gly Gln Gly Thr
 945 950 955 960
 Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Ser
 965 970 975
 Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser
 980 985 990
 Ala Ala Pro Gly Gln Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Se
 995 1000 1005
 Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly
 1010 1015 1020
 Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp His Thr Asn Arg Pro Ala
 1025 1030 1035
 Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala
 1040 1045 1050
 Ser Leu Ala Ile Ser Gly Phe Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
 1055 1060 1065
 Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Tyr Thr Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly
 1070 1075 1080

022201

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
1085 1090

<210> 20
<211> 1096
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 20

Gln Val Gln Leu Val Gln 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

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 Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Gly Ala Lys Gln Trp Leu Glu Gly Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Glu Leu
130 135 140

Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile
145 150 155 160

Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln
165 170 175

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Lys Asn Asn
180 185 190

Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asn
195 200 205

022201

Ser Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp
210 215 220

Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Trp Val Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ala Ala Ser Asp Ala His Lys
245 250 255

Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys
260 265 270

Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Ser Pro Phe
275 280 285

Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr
290 295 300

Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr
305 310 315 320

Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr
325 330 335

Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu
340 345 350

Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val
355 360 365

Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu
370 375 380

Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr
385 390 395 400

Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala
405 410 415

Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro
420 425 430

Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln
435 440 445

Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys
450 455 460

022201

Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe
 465 470 475 480
 Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu
 485 490 495
 Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu
 500 505 510
 Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys
 515 520 525
 Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu
 530 535 540
 Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp
 545 550 555 560
 Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp
 565 570 575
 Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp
 580 585 590
 Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr
 595 600 605
 Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys
 610 615 620
 Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile
 625 630 635 640
 Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln
 645 650 655
 Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr
 660 665 670
 Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys
 675 680 685
 Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr
 690 695 700
 Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro
 705 710 715 720

022201

Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg
725 730 735

Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys
740 745 750

Glu Phe Gln Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu
755 760 765

Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu
770 775 780

Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met
785 790 795 800

Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys
805 810 815

Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln
820 825 830

Ala Ala Leu Gly Leu Ala Ala Ala Leu Gln Val Gln Leu Val Gln Ser
835 840 845

Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys
850 855 860

Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln
865 870 875 880

Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Met Gly Leu Ile Tyr Pro Gly Asp
885 890 895

Ser Asp Thr Lys Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser
900 905 910

Val Asp Lys Ser Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys
915 920 925

Pro Ser Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg His Asp Val Gly Tyr
930 935 940

Cys Thr Asp Arg Thr Cys Ala Lys Trp Pro Glu Trp Leu Gly Val Trp
945 950 955 960

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser
965 970 975

022201

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro
 980 985 990
 Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser
 995 1000 1005
 Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln
 1010 1015 1020
 Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp His Thr
 1025 1030 1035
 Asn Arg Pro Ala Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser
 1040 1045 1050
 Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Phe Arg Ser Glu Asp
 1055 1060 1065
 Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Tyr Thr Leu Ser Gly
 1070 1075 1080
 Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 1085 1090 1095
 <210> 21
 <211> 1086
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетическая конструкция
 <400> 21
 Gln Val Gln Leu Val Gln 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
 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

022201

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

022201

Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu
 340 345 350
 Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val
 355 360 365
 Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu
 370 375 380
 Thr Phe Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe
 385 390 395 400
 Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe
 405 410 415
 Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys
 420 425 430
 Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg
 435 440 445
 Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala
 450 455 460
 Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala
 465 470 475 480
 Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys
 485 490 495
 Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala
 500 505 510
 Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu
 515 520 525
 Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val
 530 535 540
 Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe
 545 550 555 560
 Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val
 565 570 575
 Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr
 580 585 590

022201

Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu
 595 600 605
 Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val
 610 615 620
 Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys
 625 630 635 640
 Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn
 645 650 655
 Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro
 660 665 670
 Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys
 675 680 685
 Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu
 690 695 700
 Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val
 705 710 715 720
 Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg
 725 730 735
 Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu
 740 745 750
 Phe Gln Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser
 755 760 765
 Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val
 770 775 780
 Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp
 785 790 795 800
 Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu
 805 810 815
 Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala
 820 825 830
 Ala Leu Gly Leu Ala Ala Ala Leu Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
 835 840 845

022201

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
850 855 860

Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
865 870 875 880

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Arg Gly Asp
885 890 895

Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
900 905 910

Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
915 920 925

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Met Thr Ser Asn Ala Val
930 935 940

Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
945 950 955 960

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gln Ser
965 970 975

Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val
980 985 990

Thr Ile Ser Cys Thr Gly Arg His Ser Asn Ile Gly Leu Gly Tyr Gly
995 1000 1005

Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
1010 1015 1020

Ile Tyr Gly Asn Thr Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
1025 1030 1035

Ser Gly Phe Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly
1040 1045 1050

Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp
1055 1060 1065

Arg Arg Thr Pro Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
1070 1075 1080

Val Leu Gly
1085

022201

<210> 22
 <211> 1096
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 22

Gln Val Gln Leu Gln 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 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 Thr 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

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

Ala Lys Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Val Ala Ser Gly Tyr Trp
 100 105 110

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ile Val Met
 130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
 145 150 155 160

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly Trp Tyr
 165 170 175

Gln Gln Lys Ala Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser
 180 185 190

Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 195 200 205

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala
 210 215 220

022201

Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala His Ser Phe Pro Pro Thr Phe Gly Gly
 225 230 235 240

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Ala Ala Ser Asp Ala His Lys
 245 250 255

Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys
 260 265 270

Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Ser Pro Phe
 275 280 285

Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr
 290 295 300

Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr
 305 310 315 320

Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr
 325 330 335

Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu
 340 345 350

Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val
 355 360 365

Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu
 370 375 380

Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr
 385 390 395 400

Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala
 405 410 415

Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro
 420 425 430

Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln
 435 440 445

Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys
 450 455 460

Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe
 465 470 475 480

022201

Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu
 485 490 495
 Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu
 500 505 510
 Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys
 515 520 525
 Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu
 530 535 540
 Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp
 545 550 555 560
 Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp
 565 570 575
 Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp
 580 585 590
 Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr
 595 600 605
 Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys
 610 615 620
 Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile
 625 630 635 640
 Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln
 645 650 655
 Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr
 660 665 670
 Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys
 675 680 685
 Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr
 690 695 700
 Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro
 705 710 715 720
 Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg
 725 730 735

022201

Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys
740 745 750

Glu Phe Gln Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu
755 760 765

Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu
770 775 780

Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met
785 790 795 800

Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys
805 810 815

Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln
820 825 830

Ala Ala Leu Gly Leu Ala Ala Ala Leu Gln Val Gln Leu Val Gln Ser
835 840 845

Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys
850 855 860

Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln
865 870 875 880

Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Met Gly Leu Ile Tyr Pro Gly Asp
885 890 895

Ser Asp Thr Lys Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser
900 905 910

Val Asp Lys Ser Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys
915 920 925

Pro Ser Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg His Asp Val Gly Tyr
930 935 940

Cys Thr Asp Arg Thr Cys Ala Lys Trp Pro Glu Trp Leu Gly Val Trp
945 950 955 960

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser
965 970 975

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro
980 985 990

022201

Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser
995 1000 1005

Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln
1010 1015 1020

Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp His Thr
1025 1030 1035

Asn Arg Pro Ala Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser
1040 1045 1050

Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Phe Arg Ser Glu Asp
1055 1060 1065

Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Tyr Thr Leu Ser Gly
1070 1075 1080

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
1085 1090 1095

<210> 23
<211> 1087
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 23

Gln Val Gln Leu Gln 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 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 Thr 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

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

022201

Ala Lys Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Val Ala Ser Gly Tyr Trp
100 105 110

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ile Val Met
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
145 150 155 160

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly Trp Tyr
165 170 175

Gln Gln Lys Ala Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser
180 185 190

Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala
210 215 220

Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala His Ser Phe Pro Pro Thr Phe Gly Gly
225 230 235 240

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Ala Ala Ser Asp Ala His Lys
245 250 255

Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys
260 265 270

Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Ser Pro Phe
275 280 285

Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr
290 295 300

Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr
305 310 315 320

Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr
325 330 335

Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu
340 345 350

022201

Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val
 355 360 365
 Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu
 370 375 380
 Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr
 385 390 395 400
 Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala
 405 410 415
 Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro
 420 425 430
 Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln
 435 440 445
 Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys
 450 455 460
 Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe
 465 470 475 480
 Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu
 485 490 495
 Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu
 500 505 510
 Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys
 515 520 525
 Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu
 530 535 540
 Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp
 545 550 555 560
 Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp
 565 570 575
 Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp
 580 585 590
 Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr
 595 600 605

022201

Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys
 610 615 620
 Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile
 625 630 635 640
 Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln
 645 650 655
 Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr
 660 665 670
 Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys
 675 680 685
 Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr
 690 695 700
 Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro
 705 710 715 720
 Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg
 725 730 735
 Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys
 740 745 750
 Glu Phe Gln Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu
 755 760 765
 Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu
 770 775 780
 Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met
 785 790 795 800
 Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys
 805 810 815
 Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln
 820 825 830
 Ala Ala Leu Gly Leu Ala Ala Ala Leu Gln Val Gln Leu Val Glu Ser
 835 840 845
 Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
 850 855 860

022201

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln
865 870 875 880

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Arg Gly
885 890 895

Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
900 905 910

Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
915 920 925

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Met Thr Ser Asn Ala
930 935 940

Val Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
945 950 955 960

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gln
965 970 975

Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg
980 985 990

Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Arg His Ser Asn Ile Gly Leu Gly Tyr
995 1000 1005

Gly Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
1010 1015 1020

Leu Ile Tyr Gly Asn Thr Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
1025 1030 1035

Phe Ser Gly Phe Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr
1040 1045 1050

Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr
1055 1060 1065

Asp Arg Arg Thr Pro Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
1070 1075 1080

Thr Val Leu Gly
1085

<210> 24
<211> 1095
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

022201

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 24

Gln Val Gln Leu Gln 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 Ser Tyr
 20 25 30

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

Ala Asn Ile Asn Arg Asp Gly Ser Ala Ser Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp 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 Arg Gly Val Gly Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr 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

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 Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln
 165 170 175

His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asp Arg
 180 185 190

Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr
 195 200 205

Ala Ser Leu Ile Ile Ser Gly Leu Gln Ala Asp Asp Glu Ala Asp Tyr
 210 215 220

Tyr Cys Ser Ser Tyr Gly Ser Ser Ser Thr His Val Ile Phe Gly Gly
 225 230 235 240

022201

Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ala Ala Ser Asp Ala His Lys Ser
 245 250 255
 Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala
 260 265 270
 Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Ser Pro Phe Glu
 275 280 285
 Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys
 290 295 300
 Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu
 305 310 315 320
 Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly
 325 330 335
 Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys
 340 345 350
 Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg
 355 360 365
 Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr
 370 375 380
 Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe
 385 390 395 400
 Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe
 405 410 415
 Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys
 420 425 430
 Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg
 435 440 445
 Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala
 450 455 460
 Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala
 465 470 475 480
 Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys
 485 490 495

022201

Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala
500 505 510

Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu
515 520 525

Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val
530 535 540

Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe
545 550 555 560

Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val
565 570 575

Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr
580 585 590

Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu
595 600 605

Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val
610 615 620

Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys
625 630 635 640

Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn
645 650 655

Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro
660 665 670

Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys
675 680 685

Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu
690 695 700

Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val
705 710 715 720

Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg
725 730 735

Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu
740 745 750

022201

Phe Gln Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser
 755 760 765
 Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val
 770 775 780
 Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp
 785 790 795 800
 Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu
 805 810 815
 Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala
 820 825 830
 Ala Leu Gly Leu Ala Ala Ala Leu Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly
 835 840 845
 Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly
 850 855 860
 Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met
 865 870 875 880
 Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Met Gly Leu Ile Tyr Pro Gly Asp Ser
 885 890 895
 Asp Thr Lys Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Val
 900 905 910
 Asp Lys Ser Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Pro
 915 920 925
 Ser Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg His Asp Val Gly Tyr Cys
 930 935 940
 Thr Asp Arg Thr Cys Ala Lys Trp Pro Glu Trp Leu Gly Val Trp Gly
 945 950 955 960
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly
 965 970 975
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro
 980 985 990
 Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly
 995 1000 1005

022201

Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln
 1010 1015 1020
 Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp His Thr Asn
 1025 1030 1035
 Arg Pro Ala Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly
 1040 1045 1050
 Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Phe Arg Ser Glu Asp Glu
 1055 1060 1065
 Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Tyr Thr Leu Ser Gly Trp
 1070 1075 1080
 Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 1085 1090 1095
 <210> 25
 <211> 1086
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетическая конструкция
 <400> 25
 Gln Val Gln Leu Gln 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 Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Asn Ile Asn Arg Asp Gly Ser Ala Ser Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp 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 Arg Gly Val Gly Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr
 100 105 110

022201

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr 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

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 Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asp Arg
180 185 190

Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr
195 200 205

Ala Ser Leu Ile Ile Ser Gly Leu Gln Ala Asp Asp Glu Ala Asp Tyr
210 215 220

Tyr Cys Ser Ser Tyr Gly Ser Ser Ser Thr His Val Ile Phe Gly Gly
225 230 235 240

Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ala Ala Ser Asp Ala His Lys Ser
245 250 255

Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala
260 265 270

Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Ser Pro Phe Glu
275 280 285

Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys
290 295 300

Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu
305 310 315 320

Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly
325 330 335

Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys
340 345 350

Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg
355 360 365

022201

Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr
370 375 380

Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe
385 390 395 400

Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe
405 410 415

Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys
420 425 430

Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg
435 440 445

Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala
450 455 460

Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala
465 470 475 480

Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys
485 490 495

Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala
500 505 510

Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu
515 520 525

Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val
530 535 540

Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe
545 550 555 560

Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val
565 570 575

Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr
580 585 590

Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu
595 600 605

Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val
610 615 620

022201

Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys
 625 630 635 640

Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn
 645 650 655

Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro
 660 665 670

Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys
 675 680 685

Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu
 690 695 700

Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val
 705 710 715 720

Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg
 725 730 735

Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu
 740 745 750

Phe Gln Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser
 755 760 765

Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val
 770 775 780

Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp
 785 790 795 800

Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu
 805 810 815

Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala
 820 825 830

Ala Leu Gly Leu Ala Ala Ala Leu Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
 835 840 845

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
 850 855 860

Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
 865 870 875 880

022201

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Arg Gly Asp
885 890 895

Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
900 905 910

Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
915 920 925

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Met Thr Ser Asn Ala Val
930 935 940

Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
945 950 955 960

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gln Ser
965 970 975

Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val
980 985 990

Thr Ile Ser Cys Thr Gly Arg His Ser Asn Ile Gly Leu Gly Tyr Gly
995 1000 1005

Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
1010 1015 1020

Ile Tyr Gly Asn Thr Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
1025 1030 1035

Ser Gly Phe Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly
1040 1045 1050

Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp
1055 1060 1065

Arg Arg Thr Pro Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
1070 1075 1080

Val Leu Gly
1085

<210> 26
<211> 248
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая конструкция

022201

<400> 26

Gln Val Gln Leu Gln 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 Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Asn Ile Asn Arg Asp Gly Ser Ala Ser Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp 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 Arg Gly Val Gly Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr 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
 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 Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln
 165 170 175
 His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asp Arg
 180 185 190
 Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr
 195 200 205
 Ala Ser Leu Ile Ile Ser Gly Leu Gln Ala Asp Asp Glu Ala Asp Tyr
 210 215 220
 Tyr Cys Ser Ser Tyr Gly Ser Ser Ser Thr His Val Ile Phe Gly Gly
 225 230 235 240
 Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 245

022201

<210> 27
 <211> 255
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 27

```

Gln 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 Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
          20          25          30

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

Gly Leu Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Lys Tyr Ser Pro Ser Phe
          50          55          60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Val Ser Thr Ala Tyr
          65          70          75          80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Pro Ser Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
          85          90          95

Ala Arg His Asp Val Gly Tyr Cys Thr Asp Arg Thr Cys Ala Lys Trp
          100          105          110

Pro Glu Trp Leu Gly Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
          115          120          125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
          130          135          140

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
          165          170          175

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
          180          185          190

Ile Tyr Asp His Thr Asn Arg Pro Ala Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
          195          200          205

```

022201

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Phe Arg
210 215 220

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Tyr Thr Leu
225 230 235 240

Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
245 250 255

<210> 28
<211> 245
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 28

Gln Val Gln Leu Val Gln 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 Ser Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr 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 Val Ala Thr Thr Pro Phe 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 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val
130 135 140

Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser
145 150 155 160

Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro
165 170 175

022201

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

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser
195 200 205

Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Ala Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu Gly
245

<210> 29
<211> 255
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 29

Gln 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 Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Lys Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Pro Ser Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg His Asp Val Gly Tyr Cys Ser Ser Ser Asn Cys Ala Lys Trp
100 105 110

Pro Glu Tyr Phe Gln His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120 125

022201

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
165 170 175

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
180 185 190

Ile Tyr Asp His Thr Asn Arg Pro Ala Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
195 200 205

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Phe Arg
210 215 220

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Tyr Thr Leu
225 230 235 240

Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
245 250 255

<210> 30
<211> 249
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 30

Gln Val Gln Leu Val Gln 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

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 Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

022201

Ala Arg Asp Leu Gly Ala Lys Gln Trp Leu Glu Gly Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Glu Leu
130 135 140

Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile
145 150 155 160

Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln
165 170 175

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Lys Asn Asn
180 185 190

Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asn
195 200 205

Ser Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp
210 215 220

Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Trp Val Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
245

<210> 31
<211> 249
<212> БЕЛЮК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 31

Gln Val Gln Leu Gln 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 Ser Tyr
20 25 30

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

022201

Ser Thr 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
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Val Ala Ser Gly Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Gly Gly Gly
 115 120 125
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ile Val Met
 130 135 140
 Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
 145 150 155 160
 Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly Trp Tyr
 165 170 175
 Gln Gln Lys Ala Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 195 200 205
 Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala
 210 215 220
 Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala His Ser Phe Pro Pro Thr Phe Gly Gly
 225 230 235 240
 Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly
 245
 <210> 32
 <211> 246
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетическая конструкция
 <400> 32
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

022201

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg 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 Ala Ile Ser Gly Arg Gly Asp Asn 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

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

Ala Lys Met Thr Ser Asn Ala Val Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

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

Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Arg His
145 150 155 160

Ser Asn Ile Gly Leu Gly Tyr Gly Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro
165 170 175

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

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Phe Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser
195 200 205

Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Ser Tyr Asp Arg Arg Thr Pro Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
225 230 235 240

Lys Leu Thr Val Leu Gly
245

<210> 33
<211> 10

022201

<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 33

Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu
1 5 10

<210> 34
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Orthomyxoviridae

<400> 34

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala
1 5

<210> 35
<211> 6
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 35

His His His His His His
1 5

<210> 36
<211> 277
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 36

Met Glu Asn Thr Glu Asn Ser Val Asp Ser Lys Ser Ile Lys Asn Leu
1 5 10 15

Glu Pro Lys Ile Ile His Gly Ser Glu Ser Met Asp Ser Gly Met Ser
20 25 30

Trp Asp Thr Gly Tyr Lys Met Asp Tyr Pro Glu Met Gly Leu Cys Ile
35 40 45

Ile Ile Asn Asn Lys Asn Phe His Lys Ser Thr Gly Met Thr Ser Arg
50 55 60

Ser Gly Thr Asp Val Asp Ala Ala Asn Leu Arg Glu Thr Phe Arg Asn
65 70 75 80

Leu Lys Tyr Glu Val Arg Asn Lys Asn Asp Leu Thr Arg Glu Glu Ile
85 90 95

022201

Val Glu Leu Met Arg Asp Val Ser Lys Glu Asp His Ser Lys Arg Ser
100 105 110

Ser Phe Val Cys Val Leu Leu Ser His Gly Glu Glu Gly Ile Ile Phe
115 120 125

Gly Thr Asn Gly Pro Val Asp Leu Lys Lys Ile Thr Asn Phe Phe Arg
130 135 140

Gly Asp Arg Cys Arg Ser Leu Thr Gly Lys Pro Lys Leu Phe Ile Ile
145 150 155 160

Gln Ala Cys Arg Gly Thr Glu Leu Asp Cys Gly Ile Glu Thr Asp Ser
165 170 175

Gly Val Asp Asp Asp Met Ala Cys His Lys Ile Pro Val Asp Ala Asp
180 185 190

Phe Leu Tyr Ala Tyr Ser Thr Ala Pro Gly Tyr Tyr Ser Trp Arg Asn
195 200 205

Ser Lys Asp Gly Ser Trp Phe Ile Gln Ser Leu Cys Ala Met Leu Lys
210 215 220

Gln Tyr Ala Asp Lys Leu Glu Phe Met His Ile Leu Thr Arg Val Asn
225 230 235 240

Arg Lys Val Ala Thr Glu Phe Glu Ser Phe Ser Phe Asp Ala Thr Phe
245 250 255

His Ala Lys Lys Gln Ile Pro Cys Ile Val Ser Met Leu Thr Lys Glu
260 265 270

Leu Tyr Phe Tyr His
275

<210> 37
<211> 479
<212> EEJOK
<213> Homo sapiens
<400> 37

Met Asp Phe Ser Arg Asn Leu Tyr Asp Ile Gly Glu Gln Leu Asp Ser
1 5 10 15

Glu Asp Leu Ala Ser Leu Lys Phe Leu Ser Leu Asp Tyr Ile Pro Gln
20 25 30

022201

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

022201

Val Glu Gln Ile Tyr Asp Ile Leu Lys Ile Tyr Gln Leu Met Asp His
 290 295 300

Ser Asn Met Asp Cys Phe Ile Cys Cys Ile Leu Ser His Gly Asp Lys
 305 310 315 320

Gly Ile Ile Tyr Gly Thr Asp Gly Gln Glu Pro Pro Ile Tyr Glu Leu
 325 330 335

Thr Ser Gln Phe Thr Gly Leu Lys Cys Pro Ser Leu Ala Gly Lys Pro
 340 345 350

Lys Val Phe Phe Ile Gln Ala Cys Gln Gly Asp Asn Tyr Gln Lys Gly
 355 360 365

Ile Pro Val Glu Thr Asp Ser Glu Glu Gln Pro Tyr Leu Glu Met Asp
 370 375 380

Leu Ser Ser Pro Gln Thr Arg Tyr Ile Pro Asp Glu Ala Asp Phe Leu
 385 390 395 400

Leu Gly Met Ala Thr Val Asn Asn Cys Val Ser Tyr Arg Asn Pro Ala
 405 410 415

Glu Gly Thr Trp Tyr Ile Gln Ser Leu Cys Gln Ser Leu Arg Glu Arg
 420 425 430

Cys Pro Arg Gly Asp Asp Ile Leu Thr Ile Leu Thr Glu Val Asn Tyr
 435 440 445

Glu Val Ser Asn Lys Asp Asp Lys Lys Asn Met Gly Lys Gln Met Pro
 450 455 460

Gln Pro Thr Phe Thr Leu Arg Lys Lys Leu Val Phe Pro Ser Asp
 465 470 475

<210> 38
 <211> 247
 <212> EEJOK
 <213> Homo sapiens

<400> 38

Met Gln Pro Ile Leu Leu Leu Leu Ala Phe Leu Leu Leu Pro Arg Ala
 1 5 10 15

Asp Ala Gly Glu Ile Ile Gly Gly His Glu Ala Lys Pro His Ser Arg
 20 25 30

Pro Tyr Met Ala Tyr Leu Met Ile Trp Asp Gln Lys Ser Leu Lys Arg

022201

35 40 45
 Cys Gly Gly Phe Leu Ile Gln Asp Asp Phe Val Leu Thr Ala Ala His
 50 55 60
 Cys Trp Gly Ser Ser Ile Asn Val Thr Leu Gly Ala His Asn Ile Lys
 65 70 75 80
 Glu Gln Glu Pro Thr Gln Gln Phe Ile Pro Val Lys Arg Ala Ile Pro
 85 90 95
 His Pro Ala Tyr Asn Pro Lys Asn Phe Ser Asn Asp Ile Met Leu Leu
 100 105 110
 Gln Leu Glu Arg Lys Ala Lys Arg Thr Arg Ala Val Gln Pro Leu Arg
 115 120 125
 Leu Pro Ser Asn Lys Ala Gln Val Lys Pro Gly Gln Thr Cys Ser Val
 130 135 140
 Ala Gly Trp Gly Gln Thr Ala Pro Leu Gly Lys His Ser His Thr Leu
 145 150 155 160
 Gln Glu Val Lys Met Thr Val Gln Glu Asp Arg Lys Cys Glu Ser Asp
 165 170 175
 Leu Arg His Tyr Tyr Asp Ser Thr Ile Glu Leu Cys Val Gly Asp Pro
 180 185 190
 Glu Ile Lys Lys Thr Ser Phe Lys Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val
 195 200 205
 Cys Asn Lys Val Ala Gln Gly Ile Val Ser Tyr Gly Arg Asn Asn Gly
 210 215 220
 Met Pro Pro Arg Ala Cys Thr Lys Val Ser Ser Phe Val His Trp Ile
 225 230 235 240
 Lys Lys Thr Met Lys Arg Tyr
 245
 <210> 39
 <211> 105
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 39
 Met Gly Asp Val Glu Lys Gly Lys Lys Ile Phe Ile Met Lys Cys Ser
 1 5 10 15

022201

Gln Cys His Thr Val Glu Lys Gly Gly Lys His Lys Thr Gly Pro Asn
20 25 30

Leu His Gly Leu Phe Gly Arg Lys Thr Gly Gln Ala Pro Gly Tyr Ser
35 40 45

Tyr Thr Ala Ala Asn Lys Asn Lys Gly Ile Ile Trp Gly Glu Asp Thr
50 55 60

Leu Met Glu Tyr Leu Glu Asn Pro Lys Lys Tyr Ile Pro Gly Thr Lys
65 70 75 80

Met Ile Phe Val Gly Ile Lys Lys Lys Glu Glu Arg Ala Asp Leu Ile
85 90 95

Ala Tyr Leu Lys Lys Ala Thr Asn Glu
100 105

<210> 40
<211> 233
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 40

Met Ser Thr Glu Ser Met Ile Arg Asp Val Glu Leu Ala Glu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Pro Lys Lys Thr Gly Gly Pro Gln Gly Ser Arg Arg Cys Leu Phe
20 25 30

Leu Ser Leu Phe Ser Phe Leu Ile Val Ala Gly Ala Thr Thr Leu Phe
35 40 45

Cys Leu Leu His Phe Gly Val Ile Gly Pro Gln Arg Glu Glu Phe Pro
50 55 60

Arg Asp Leu Ser Leu Ile Ser Pro Leu Ala Gln Ala Val Arg Ser Ser
65 70 75 80

Ser Arg Thr Pro Ser Asp Lys Pro Val Ala His Val Val Ala Asn Pro
85 90 95

Gln Ala Glu Gly Gln Leu Gln Trp Leu Asn Arg Arg Ala Asn Ala Leu
100 105 110

Leu Ala Asn Gly Val Glu Leu Arg Asp Asn Gln Leu Val Val Pro Ser
115 120 125

022201

Glu Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr Ser Gln Val Leu Phe Lys Gly Gln Gly
130 135 140

Cys Pro Ser Thr His Val Leu Leu Thr His Thr Ile Ser Arg Ile Ala
145 150 155 160

Val Ser Tyr Gln Thr Lys Val Asn Leu Leu Ser Ala Ile Lys Ser Pro
165 170 175

Cys Gln Arg Glu Thr Pro Glu Gly Ala Glu Ala Lys Pro Trp Tyr Glu
180 185 190

Pro Ile Tyr Leu Gly Gly Val Phe Gln Leu Glu Lys Gly Asp Arg Leu
195 200 205

Ser Ala Glu Ile Asn Arg Pro Asp Tyr Leu Asp Phe Ala Glu Ser Gly
210 215 220

Gln Val Tyr Phe Gly Ile Ile Ala Leu
225 230

<210> 41
<211> 314
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens
<400> 41

Met Leu Gly Ile Trp Thr Leu Leu Pro Leu Val Leu Thr Ser Val Ala
1 5 10 15

Arg Leu Ser Ser Lys Ser Val Asn Ala Gln Val Thr Asp Ile Asn Ser
20 25 30

Lys Gly Leu Glu Leu Arg Lys Thr Val Thr Thr Val Glu Thr Gln Asn
35 40 45

Leu Glu Gly Leu His His Asp Gly Gln Phe Cys His Lys Pro Cys Pro
50 55 60

Pro Gly Glu Arg Lys Ala Arg Asp Cys Thr Val Asn Gly Asp Glu Pro
65 70 75 80

Asp Cys Val Pro Cys Gln Glu Gly Lys Glu Tyr Thr Asp Lys Ala His
85 90 95

Phe Ser Ser Lys Cys Arg Arg Cys Arg Leu Cys Asp Glu Gly His Gly
100 105 110

022201

Leu Glu Val Glu Ile Asn Cys Thr Arg Thr Gln Asn Thr Lys Cys Arg
115 120 125

Cys Lys Pro Asn Phe Phe Cys Asn Ser Thr Val Cys Glu His Cys Asp
130 135 140

Pro Cys Thr Lys Cys Glu His Gly Ile Ile Lys Glu Cys Thr Leu Thr
145 150 155 160

Ser Asn Thr Lys Cys Lys Glu Glu Val Lys Arg Lys Glu Val Gln Lys
165 170 175

Thr Cys Arg Lys His Arg Lys Glu Asn Gln Gly Ser His Glu Ser Pro
180 185 190

Thr Leu Asn Pro Glu Thr Val Ala Ile Asn Leu Ser Asp Val Asp Leu
195 200 205

Ser Lys Tyr Ile Thr Thr Ile Ala Gly Val Met Thr Leu Ser Gln Val
210 215 220

Lys Gly Phe Val Arg Lys Asn Gly Val Asn Glu Ala Lys Ile Asp Glu
225 230 235 240

Ile Lys Asn Asp Asn Val Gln Asp Thr Ala Glu Gln Lys Val Gln Leu
245 250 255

Leu Arg Asn Trp His Gln Leu His Gly Lys Lys Glu Ala Tyr Asp Thr
260 265 270

Leu Ile Lys Asp Leu Lys Lys Ala Asn Leu Cys Thr Leu Ala Glu Lys
275 280 285

Ile Gln Thr Ile Ile Leu Lys Asp Ile Thr Ser Asp Ser Glu Asn Ser
290 295 300

Asn Phe Arg Asn Glu Ile Gln Ser Leu Val
305 310

<210> 42
<211> 168
<212> SEEMOK
<213> Homo sapiens

<400> 42

Met Phe Gln Ile Pro Glu Phe Glu Pro Ser Glu Gln Glu Asp Ser Ser
1 5 10 15

Ser Ala Glu Arg Gly Leu Gly Pro Ser Pro Ala Gly Asp Gly Pro Ser

022201

20 25 30

Gly Ser Gly Lys His His Arg Gln Ala Pro Gly Leu Leu Trp Asp Ala
 35 40 45

Ser His Gln Gln Glu Gln Pro Thr Ser Ser Ser His His Gly Gly Ala
 50 55 60

Gly Ala Val Glu Ile Arg Ser Arg His Ser Ser Tyr Pro Ala Gly Thr
65 70 75 80

Glu Asp Asp Glu Gly Met Gly Glu Glu Pro Ser Pro Phe Arg Gly Arg
 85 90 95

Ser Arg Ser Ala Pro Pro Asn Leu Trp Ala Ala Gln Arg Tyr Gly Arg
 100 105 110

Glu Leu Arg Arg Met Ser Asp Glu Phe Val Asp Ser Phe Lys Lys Gly
 115 120 125

Leu Pro Arg Pro Lys Ser Ala Gly Thr Ala Thr Gln Met Arg Gln Ser
 130 135 140

Ser Ser Trp Thr Arg Val Phe Gln Ser Trp Trp Asp Arg Asn Leu Gly
145 150 155 160

Arg Gly Ser Ser Ala Pro Ser Gln
 165

```
<210> 43
<211> 279
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens
```

<400> 43

Met Val Asp His Leu Ala Asn Thr Glu Ile Asn Ser Gln Arg Ile Ala
1 5 10 15

Ala Val Glu Ser Cys Phe Gly Ala Ser Gly Gln Pro Leu Ala Leu Pro
20 25 30

Gly Arg Val Leu Leu Gly Glu Gly Val Leu Thr Lys Glu Cys Arg Lys
35 40 45

Lys Ala Lys Pro Arg Ile Phe Phe Leu Phe Asn Asp Ile Leu Val Tyr
50 55 60

Gly Ser Ile Val Leu Asn Lys Arg Lys Tyr Arg Ser Gln His Ile Ile
65 70 75 80

022201

Pro Leu Glu Glu Val Thr Leu Glu Leu Leu Pro Glu Thr Leu Gln Ala
85 90 95

Lys Asn Arg Trp Met Ile Lys Thr Ala Lys Lys Ser Phe Val Val Ser
100 105 110

Ala Ala Ser Ala Thr Glu Arg Gln Glu Trp Ile Ser His Ile Glu Glu
115 120 125

Cys Val Arg Arg Gln Leu Lys Ala Thr Gly Arg Pro Pro Ser Thr Glu
130 135 140

His Ala Ala Pro Trp Ile Pro Asp Lys Ala Thr Asp Ile Cys Met Arg
145 150 155 160

Cys Thr Gln Thr Arg Phe Ser Ala Leu Thr Arg Arg His His Cys Arg
165 170 175

Lys Cys Gly Phe Val Val Cys Ala Glu Cys Ser Arg Gln Arg Phe Leu
180 185 190

Leu Pro Arg Leu Ser Pro Lys Pro Val Arg Val Cys Ser Leu Cys Tyr
195 200 205

Arg Glu Leu Ala Ala Gln Gln Arg Gln Glu Glu Ala Glu Glu Gln Gly
210 215 220

Ala Gly Ser Pro Arg Gln Pro Ala His Leu Ala Arg Pro Ile Cys Gly
225 230 235 240

Ala Ser Ser Gly Asp Asp Asp Asp Ser Asp Glu Asp Lys Glu Gly Ser
245 250 255

Arg Asp Gly Asp Trp Pro Ser Ser Val Glu Phe Tyr Ala Ser Gly Val
260 265 270

Ala Trp Ser Ala Phe His Ser
275

<210> 44
<211> 850
<212> БЕЛОК
<213> *Pieris rapae*

<400> 44

Met Ala Asp Arg Gln Pro Tyr Met Thr Asn Gly Ile Gln Ala Ala Val
1 5 10 15

022201

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

022201

Ser Ile Lys Asp Lys Asn Ser Phe Leu Asp Leu Ser Lys Asn Val Asn
 275 280 285
 Gly Gly Val Ile His Ser Asn Leu Tyr Ser Gly Gly Asp Asn Gln Ile
 290 295 300
 Trp Val Phe Ser Tyr Asp Asp Asn Lys Lys Ala Tyr Arg Ile Gln Ser
 305 310 315 320
 Tyr Gln Asn Ser Tyr Leu Tyr Leu Ser Trp Asp Ser Asn Ala Ser Ser
 325 330 335
 Lys Glu Met Ile Leu Arg Gly Tyr Thr Asn Ser Gly Ser Asn Asn Gln
 340 345 350
 Tyr Trp Gln Ile Glu Gln Thr Gly Lys Asn Tyr Arg Leu Arg Asn Leu
 355 360 365
 Leu Asn Leu Asp Met Ile Ile Thr Ala Gln Asp Lys Pro Ser Ala Phe
 370 375 380
 Gly Gly Lys Glu Val Ile Val Asn Thr Glu Ile Ser Asn Ser Asn Thr
 385 390 395 400
 Lys Ile Ser Gln Glu Trp Lys Met Ile Pro Phe Asp Phe Arg Pro Ile
 405 410 415
 Ile Asp Gly Asp Tyr Asn Ile Phe Asn Val Asp Leu Ser Asn Gln Val
 420 425 430
 Val Asp Phe Ser Asn Gln Pro Asp Leu Leu Val His Gly His Ile Phe
 435 440 445
 Cys Asp Asn Glu Asn Gln Thr Trp His Phe Thr Tyr Asn Ser Thr Tyr
 450 455 460
 His Ala Tyr Lys Ile Trp Ser Gly Arg Lys Ser Asn Leu Leu Leu Thr
 465 470 475 480
 Trp Asp Ser Asn Ala Ala Ser Lys Glu Met Val Val Arg Ala Tyr Thr
 485 490 495
 Glu Ser Arg Ser Lys Asn Gln Tyr Trp Arg Ile Glu Gln Thr Gly Ser
 500 505 510
 Lys Ser Tyr Lys Val Arg Asn Leu Glu Asn Ser Ser Met Ile Leu Gly
 515 520 525

022201

Leu Thr Arg Val Ser Thr Pro Tyr Gly Gly Leu Asn Leu Met Val Glu
530 535 540

Asp Asp Ser Asp Gly His Ser Asp Leu His Ser Asp Trp Asp Ile Lys
545 550 555 560

Pro Ile Phe Tyr Gln Asp Ile Pro Asp Gly Asp Tyr Asn Ile Phe Asn
565 570 575

Asp Asn Phe Pro Asn Ile Ala Ile Asp Phe Thr Asn Gln Glu Gly Ser
580 585 590

Leu Ile His Gly His Asn Phe Cys Ser Asn Asn Asn Gln Lys Trp Ser
595 600 605

Phe Val Phe Asp Gly Lys Arg Lys Ala Tyr Arg Ile Lys Ser Gly Val
610 615 620

Arg Ser Asn Leu Trp Leu Ser Trp Asp Ser Asn Ala Ser Ser Lys Glu
625 630 635 640

Met Val Leu Arg Ala Tyr Thr Glu Ser Gly Ser Ser Asn Gln Tyr Trp
645 650 655

Arg Leu Asp Glu Ala Asn Asp Gly Ser Tyr Arg Ile Arg Asn Leu Gln
660 665 670

Asp Tyr Tyr Lys Leu Ile Ala Leu Thr Asn Lys Asn Thr Pro Tyr Gly
675 680 685

Gly Lys Glu Leu Ile Val Ser Asp Asn Lys Glu Ser Gly Asn Thr Trp
690 695 700

Tyr Leu Lys Lys Leu Gly Glu Val Pro Leu Pro Asn Arg Lys Phe Arg
705 710 715 720

Ile Ala Thr Lys Leu Asn Tyr Lys Lys Val Ile Asp Ser Ser Thr Ser
725 730 735

Tyr Asn Leu Ile Ile Thr His Asp Leu Asn Phe Ala Ser Ser Ile Trp
740 745 750

Glu Leu Val Tyr Asp Ser Ser Lys Lys Ala Tyr Asn Ile Tyr Ser Ser
755 760 765

Asp Ile Asn Asn Leu Gly Trp Ile Tyr Gln Asn Lys Asn Phe Phe Val
770 775 780

022201

Lys Leu Gly Asn Ile Asp Gly Pro Asp His Gly Asp Leu Arg Tyr Phe
785 790 795 800

Trp Thr Ile Glu Tyr Ser Met Gln Thr Gly Cys Tyr Leu Ile Arg Ser
805 810 815

Leu His Asp Pro Ala Asn Ala Val Gly Tyr Thr Asp Ser Glu Ser Val
820 825 830

Ile Thr Asp Thr Ser Thr Tyr Ser Asp Asn Gln Leu Phe His Phe Ile
835 840 845

Leu Met
850

<210> 45
<211> 281
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 45

Met Ala Met Met Glu Val Gln Gly Gly Pro Ser Leu Gly Gln Thr Cys
1 5 10 15

Val Leu Ile Val Ile Phe Thr Val Leu Leu Gln Ser Leu Cys Val Ala
20 25 30

Val Thr Tyr Val Tyr Phe Thr Asn Glu Leu Lys Gln Met Gln Asp Lys
35 40 45

Tyr Ser Lys Ser Gly Ile Ala Cys Phe Leu Lys Glu Asp Asp Ser Tyr
50 55 60

Trp Asp Pro Asn Asp Glu Glu Ser Met Asn Ser Pro Cys Trp Gln Val
65 70 75 80

Lys Trp Gln Leu Arg Gln Leu Val Arg Lys Met Ile Leu Arg Thr Ser
85 90 95

Glu Glu Thr Ile Ser Thr Val Gln Glu Lys Gln Gln Asn Ile Ser Pro
100 105 110

Leu Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly
115 120 125

Thr Arg Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu
130 135 140

022201

Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly
145 150 155 160

His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile
165 170 175

His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe
180 185 190

Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln
195 200 205

Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys
210 215 220

Ser Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr
225 230 235 240

Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile
245 250 255

Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala
260 265 270

Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly
275 280

<210> 46
<211> 192
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 46

Met Asp Gly Ser Gly Glu Gln Pro Arg Gly Gly Gly Pro Thr Ser Ser
1 5 10 15

Glu Gln Ile Met Lys Thr Gly Ala Leu Leu Leu Gln Gly Phe Ile Gln
20 25 30

Asp Arg Ala Gly Arg Met Gly Gly Glu Ala Pro Glu Leu Ala Leu Asp
35 40 45

Pro Val Pro Gln Asp Ala Ser Thr Lys Lys Leu Ser Glu Cys Leu Lys
50 55 60

Arg Ile Gly Asp Glu Leu Asp Ser Asn Met Glu Leu Gln Arg Met Ile
65 70 75 80

Ala Ala Val Asp Thr Asp Ser Pro Arg Glu Val Phe Phe Arg Val Ala

022201

	85		90		95
Ala Asp Met Phe Ser Asp Gly Asn Phe Asn Trp Gly Arg Val Val Ala	100		105		110
Leu Phe Tyr Phe Ala Ser Lys Leu Val Leu Lys Ala Leu Cys Thr Lys	115		120		125
Val Pro Glu Leu Ile Arg Thr Ile Met Gly Trp Thr Leu Asp Phe Leu	130		135		140
Arg Glu Arg Leu Leu Gly Trp Ile Gln Asp Gln Gly Gly Trp Asp Gly	145		150		155
Leu Leu Ser Tyr Phe Gly Thr Pro Thr Trp Gln Thr Val Thr Ile Phe	165		170		175
Val Ala Gly Val Leu Thr Ala Ser Leu Thr Ile Trp Lys Lys Met Gly	180		185		190
<210> 47					
<211> 238					
<212> EEJOK					
<213> Aequorea victoria					
<400> 47					
Met Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val	1	5	10		15
Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu	20		25		30
Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe Ile Cys	35		40		45
Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Phe	50		55		60
Ser Tyr Gly Val Gln Cys Phe Ser Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln	65	70	75		80
His Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg	85		90		95
Thr Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val	100		105		110
Lys Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile	115		120		125

022201

Asp Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn
130 135 140

Tyr Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Met Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly
145 150 155 160

Ile Lys Val Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Ser Val
165 170 175

Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro
180 185 190

Val Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Thr Gln Ser Ala Leu Ser
195 200 205

Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val
210 215 220

Thr Ala Ala Gly Ile Thr His Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
225 230 235

<210> 48
<211> 194
<212> EEMOK
<213> Aliivibrio fischeri

<400> 48

Met Phe Lys Gly Ile Val Glu Gly Ile Gly Ile Ile Glu Lys Ile Asp
1 5 10 15

Ile Tyr Thr Asp Leu Asp Lys Tyr Ala Ile Arg Phe Pro Glu Asn Met
20 25 30

Leu Asn Gly Ile Lys Lys Glu Ser Ser Ile Met Phe Asn Gly Cys Phe
35 40 45

Leu Thr Val Thr Ser Val Asn Ser Asn Ile Val Trp Phe Asp Ile Phe
50 55 60

Glu Lys Glu Ala Arg Lys Leu Asp Thr Phe Arg Glu Tyr Lys Val Gly
65 70 75 80

Asp Arg Val Asn Leu Gly Thr Phe Pro Lys Phe Gly Ala Ala Ser Gly
85 90 95

Gly His Ile Leu Ser Ala Arg Ile Ser Cys Val Ala Ser Ile Ile Glu
100 105 110

022201

Ile Ile Glu Asn Glu Asp Tyr Gln Gln Met Trp Ile Gln Ile Pro Glu
115 120 125

Asn Phe Thr Glu Phe Leu Ile Asp Lys Asp Tyr Ile Ala Val Asp Gly
130 135 140

Ile Ser Leu Thr Ile Asp Thr Ile Lys Asn Asn Gln Phe Phe Ile Ser
145 150 155 160

Leu Pro Leu Lys Ile Ala Gln Asn Thr Asn Met Lys Trp Arg Lys Lys
165 170 175

Gly Asp Lys Val Asn Val Glu Leu Ser Asn Lys Ile Asn Ala Asn Gln
180 185 190

Cys Trp

<210> 49
<211> 225
<212> SEJOK
<213> Montastraea cavernosa

<400> 49

Met Ser Val Ile Lys Ser Val Met Lys Ile Lys Leu Arg Met Asp Gly
1 5 10 15

Ile Val Asn Gly His Lys Phe Met Ile Thr Gly Glu Gly Glu Gly Lys
20 25 30

Pro Phe Glu Gly Thr His Thr Ile Ile Leu Lys Val Lys Glu Gly Gly
35 40 45

Pro Leu Pro Phe Ala Tyr Asp Ile Leu Thr Thr Ala Phe Gln Tyr Gly
50 55 60

Asn Arg Val Phe Thr Lys Tyr Pro Lys Asp Ile Pro Asp Tyr Phe Lys
65 70 75 80

Gln Ser Phe Pro Glu Gly Tyr Ser Trp Glu Arg Ser Met Thr Phe Glu
85 90 95

Asp Gln Gly Val Cys Thr Val Thr Ser Asp Ile Lys Leu Glu Gly Asp
100 105 110

Cys Phe Phe Tyr Glu Ile Arg Phe Tyr Gly Val Asn Phe Pro Ser Ser
115 120 125

022201

Gly Pro Val Met Gln Lys Lys Thr Leu Lys Trp Glu Pro Ser Thr Glu
130 135 140

Asn Met Tyr Val Arg Asp Gly Val Leu Leu Gly Asp Val Ser Arg Thr
145 150 155 160

Leu Leu Leu Glu Gly Asp Lys His His Arg Cys Asn Phe Arg Ser Thr
165 170 175

Tyr Gly Ala Lys Lys Gly Val Val Leu Pro Glu Tyr His Phe Val Asp
180 185 190

His Arg Ile Glu Ile Leu Ser His Asp Lys Asp Tyr Asn Thr Val Glu
195 200 205

Val Tyr Glu Asn Ala Val Ala Arg Pro Ser Met Leu Pro Val Lys Ala
210 215 220

Lys
225

<210> 50
<211> 230
<212> BEJOK
<213> Discosoma sp.

<400> 50

Met Ser Cys Ser Lys Asn Val Ile Lys Glu Phe Met Arg Phe Lys Val
1 5 10 15

Arg Met Glu Gly Thr Val Asn Gly His Glu Phe Glu Ile Lys Gly Glu
20 25 30

Gly Glu Gly Arg Pro Tyr Glu Gly His Cys Ser Val Lys Leu Met Val
35 40 45

Thr Lys Gly Gly Pro Leu Pro Phe Ala Phe Asp Ile Leu Ser Pro Gln
50 55 60

Phe Gln Tyr Gly Ser Lys Val Tyr Val Lys His Pro Ala Asp Ile Pro
65 70 75 80

Asp Tyr Lys Lys Leu Ser Phe Pro Glu Gly Phe Lys Trp Glu Arg Val
85 90 95

Met Asn Phe Glu Asp Gly Gly Val Val Thr Val Ser Gln Asp Ser Ser
100 105 110

Leu Lys Asp Gly Cys Phe Ile Tyr Glu Val Lys Phe Ile Gly Val Asn

022201

115 120 125
 Phe Pro Ser Asp Gly Pro Val Met Gln Arg Arg Thr Arg Gly Trp Glu
 130 135 140
 Ala Ser Ser Glu Arg Leu Tyr Pro Arg Asp Gly Val Leu Lys Gly Asp
 145 150 155 160
 Ile His Met Ala Leu Arg Leu Glu Gly Gly Gly His Tyr Leu Val Glu
 165 170 175
 Phe Lys Ser Ile Tyr Met Val Lys Lys Pro Ser Val Gln Leu Pro Gly
 180 185 190
 Tyr Tyr Tyr Val Asp Ser Lys Leu Asp Met Thr Ser His Asn Glu Asp
 195 200 205
 Tyr Thr Val Val Glu Gln Tyr Glu Lys Thr Gln Gly Arg His His Pro
 210 215 220
 Phe Ile Lys Pro Leu Gln
 225 230
 <210> 51
 <211> 550
 <212> BEJOK
 <213> Photinus pyralis
 <400> 51
 Met Glu Asp Ala Lys Asn Ile Lys Lys Gly Pro Ala Pro Phe Tyr Pro
 1 5 10 15
 Leu Glu Asp Gly Thr Ala Gly Glu Gln Leu His Lys Ala Met Lys Arg
 20 25 30
 Tyr Ala Leu Val Pro Gly Thr Ile Ala Phe Thr Asp Ala His Ile Glu
 35 40 45
 Val Asn Ile Thr Tyr Ala Glu Tyr Phe Glu Met Ser Val Arg Leu Ala
 50 55 60
 Glu Ala Met Lys Arg Tyr Gly Leu Asn Thr Asn His Arg Ile Val Val
 65 70 75 80
 Cys Ser Glu Asn Ser Leu Gln Phe Phe Met Pro Val Leu Gly Ala Leu
 85 90 95
 Phe Ile Gly Val Ala Val Ala Pro Ala Asn Asp Ile Tyr Asn Glu Arg
 100 105 110

022201

Glu Leu Leu Asn Ser Met Asn Ile Ser Gln Pro Thr Val Val Phe Val
115 120 125

Ser Lys Lys Gly Leu Gln Lys Ile Leu Asn Val Gln Lys Lys Leu Pro
130 135 140

Ile Ile Gln Lys Ile Ile Ile Met Asp Ser Lys Thr Asp Tyr Gln Gly
145 150 155 160

Phe Gln Ser Met Tyr Thr Phe Val Thr Ser His Leu Pro Pro Gly Phe
165 170 175

Asn Glu Tyr Asp Phe Val Pro Glu Ser Phe Asp Arg Asp Lys Thr Ile
180 185 190

Ala Leu Ile Met Asn Ser Ser Gly Ser Thr Gly Ser Pro Lys Gly Val
195 200 205

Ala Leu Pro His Arg Thr Ala Cys Val Arg Phe Ser His Ala Arg Asp
210 215 220

Pro Ile Phe Gly Asn Gln Ile Ile Pro Asp Thr Ala Ile Leu Ser Val
225 230 235 240

Val Pro Phe His His Gly Phe Gly Met Phe Thr Thr Leu Gly Tyr Leu
245 250 255

Ile Cys Gly Phe Arg Val Val Leu Met Tyr Arg Phe Glu Glu Glu Leu
260 265 270

Phe Leu Arg Ser Leu Gln Asp Tyr Lys Ile Gln Ser Ala Leu Leu Val
275 280 285

Pro Thr Leu Phe Ser Phe Phe Ala Lys Ser Thr Leu Ile Asp Lys Tyr
290 295 300

Asp Leu Ser Asn Leu His Glu Ile Ala Ser Gly Gly Ala Pro Leu Ser
305 310 315 320

Lys Glu Val Gly Glu Ala Val Ala Lys Arg Phe His Leu Pro Gly Ile
325 330 335

Arg Gln Gly Tyr Gly Leu Thr Glu Thr Thr Ser Ala Ile Leu Ile Thr
340 345 350

Pro Glu Gly Asp Asp Lys Pro Gly Ala Val Gly Lys Val Val Pro Phe
355 360 365

022201

Phe Glu Ala Lys Val Val Asp Leu Asp Thr Gly Lys Thr Leu Gly Val
370 375 380

Asn Gln Arg Gly Glu Leu Cys Val Arg Gly Pro Met Ile Met Ser Gly
385 390 395 400

Tyr Val Asn Asp Pro Glu Ala Thr Asn Ala Leu Ile Asp Lys Asp Gly
405 410 415

Trp Leu His Ser Gly Asp Ile Ala Tyr Trp Asp Glu Asp Glu His Phe
420 425 430

Phe Ile Val Asp Arg Leu Lys Ser Leu Ile Lys Tyr Lys Gly Cys Gln
435 440 445

Val Ala Pro Ala Glu Leu Glu Ser Ile Leu Leu Gln His Pro Asn Ile
450 455 460

Phe Asp Ala Gly Val Ala Gly Leu Pro Gly Asp Asp Ala Gly Glu Leu
465 470 475 480

Pro Ala Ala Val Val Val Leu Glu His Gly Lys Thr Met Thr Glu Lys
485 490 495

Glu Ile Val Asp Tyr Val Ala Ser Gln Val Thr Thr Ala Lys Lys Leu
500 505 510

Arg Gly Gly Val Val Phe Val Asp Glu Val Pro Lys Gly Leu Thr Gly
515 520 525

Lys Leu Asp Ala Arg Lys Ile Arg Glu Ile Leu Ile Lys Ala Lys Lys
530 535 540

Gly Gly Lys Ser Lys Leu
545 550

<210> 52
<211> 311
<212> EEMOK
<213> Renilla reniformis

<400> 52

Met Thr Ser Lys Val Tyr Asp Pro Glu Gln Arg Lys Arg Met Ile Thr
1 5 10 15

Gly Pro Gln Trp Trp Ala Arg Cys Lys Gln Met Asn Val Leu Asp Ser
20 25 30

022201

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

022201

Glu Asp Ala Pro Asp Glu Met Gly Lys Tyr Ile Lys Ser Phe Val Glu
290 295 300

Arg Val Leu Lys Asn Glu Gln
305 310

<210> 53
<211> 197
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 53

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser

022201

180 185 190
 Ser Ala Lys Gln Arg
 195
 <210> 54
 <211> 197
 <212> БЕЖОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 54
 Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln
 1 5 10 15
 Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser
 20 25 30
 Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr
 35 40 45
 Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu
 50 55 60
 Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln
 65 70 75 80
 Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu
 85 90 95
 Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala
 100 105 110
 Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys
 115 120 125
 Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr
 130 135 140
 Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg
 145 150 155 160
 Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala
 165 170 175
 Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu
 180 185 190
 Val Glu Glu Pro Gln
 195

022201

<210> 55
 <211> 205
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 55

Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu
 1 5 10 15

Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr
 20 25 30

Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg
 35 40 45

Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys
 50 55 60

Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu
 65 70 75 80

Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys
 85 90 95

Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu
 100 105 110

Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Gln Ala Glu Thr Phe Thr
 115 120 125

Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys
 130 135 140

Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr
 145 150 155 160

Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu
 165 170 175

Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly
 180 185 190

Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
 195 200 205

022201

<210> 56
 <211> 197
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 56

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
 1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
 20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
 35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
 50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
 65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
 85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
 100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
 115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
 130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
 145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
 165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
 180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg
 195

<210> 57
 <211> 205
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

022201

<400> 57

```

Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu
1          5          10          15

Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr
20          25          30

Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg
35          40          45

Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys
50          55          60

Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu
65          70          75          80

Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys
85          90          95

Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu
100         105         110

Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr
115         120         125

Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys
130         135         140

Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr
145         150         155         160

Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu
165         170         175

Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly
180         185         190

Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
195         200         205

```

<210> 58

<211> 609

<212> BEJOK

<213> Homo sapiens

<400> 58

```

Met Lys Trp Val Glu Ser Ile Phe Leu Ile Phe Leu Leu Asn Phe Thr
1          5          10          15

```

022201

Glu Ser Arg Thr Leu His Arg Asn Glu Tyr Gly Ile Ala Ser Ile Leu
20 25 30

Asp Ser Tyr Gln Cys Thr Ala Glu Ile Ser Leu Ala Asp Leu Ala Thr
35 40 45

Ile Phe Phe Ala Gln Phe Val Gln Glu Ala Thr Tyr Lys Glu Val Ser
50 55 60

Lys Met Val Lys Asp Ala Leu Thr Ala Ile Glu Lys Pro Thr Gly Asp
65 70 75 80

Glu Gln Ser Ser Gly Cys Leu Glu Asn Gln Leu Pro Ala Phe Leu Glu
85 90 95

Glu Leu Cys His Glu Lys Glu Ile Leu Glu Lys Tyr Gly His Ser Asp
100 105 110

Cys Cys Ser Gln Ser Glu Glu Gly Arg His Asn Cys Phe Leu Ala His
115 120 125

Lys Lys Pro Thr Pro Ala Ser Ile Pro Leu Phe Gln Val Pro Glu Pro
130 135 140

Val Thr Ser Cys Glu Ala Tyr Glu Glu Asp Arg Glu Thr Phe Met Asn
145 150 155 160

Lys Phe Ile Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Phe Leu Tyr Ala Pro
165 170 175

Thr Ile Leu Leu Trp Ala Ala Arg Tyr Asp Lys Ile Ile Pro Ser Cys
180 185 190

Cys Lys Ala Glu Asn Ala Val Glu Cys Phe Gln Thr Lys Ala Ala Thr
195 200 205

Val Thr Lys Glu Leu Arg Glu Ser Ser Leu Leu Asn Gln His Ala Cys
210 215 220

Ala Val Met Lys Asn Phe Gly Thr Arg Thr Phe Gln Ala Ile Thr Val
225 230 235 240

Thr Lys Leu Ser Gln Lys Phe Thr Lys Val Asn Phe Thr Glu Ile Gln
245 250 255

Lys Leu Val Leu Asp Val Ala His Val His Glu His Cys Cys Arg Gly
260 265 270

Asp Val Leu Asp Cys Leu Gln Asp Gly Glu Lys Ile Met Ser Tyr Ile
 275 280 285
 Cys Ser Gln Gln Asp Thr Leu Ser Asn Lys Ile Thr Glu Cys Cys Lys
 290 295 300
 Leu Thr Thr Leu Glu Arg Gly Gln Cys Ile Ile His Ala Glu Asn Asp
 305 310 315 320
 Glu Lys Pro Glu Gly Leu Ser Pro Asn Leu Asn Arg Phe Leu Gly Asp
 325 330 335
 Arg Asp Phe Asn Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Asn Ile Phe Leu Ala
 340 345 350
 Ser Phe Val His Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Gln Leu Ala Val Ser
 355 360 365
 Val Ile Leu Arg Val Ala Lys Gly Tyr Gln Glu Leu Leu Glu Lys Cys
 370 375 380
 Phe Gln Thr Glu Asn Pro Leu Glu Cys Gln Asp Lys Gly Glu Glu Glu
 385 390 395 400
 Leu Gln Lys Tyr Ile Gln Glu Ser Gln Ala Leu Ala Lys Arg Ser Cys
 405 410 415
 Gly Leu Phe Gln Lys Leu Gly Glu Tyr Tyr Leu Gln Asn Ala Phe Leu
 420 425 430
 Val Ala Tyr Thr Lys Lys Ala Pro Gln Leu Thr Ser Ser Glu Leu Met
 435 440 445
 Ala Ile Thr Arg Lys Met Ala Ala Thr Ala Ala Thr Cys Cys Gln Leu
 450 455 460
 Ser Glu Asp Lys Leu Leu Ala Cys Gly Glu Gly Ala Ala Asp Ile Ile
 465 470 475 480
 Ile Gly His Leu Cys Ile Arg His Glu Met Thr Pro Val Asn Pro Gly
 485 490 495
 Val Gly Gln Cys Cys Thr Ser Ser Tyr Ala Asn Arg Arg Pro Cys Phe
 500 505 510
 Ser Ser Leu Val Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Pro Ala Phe Ser Asp
 515 520 525
 Asp Lys Phe Ile Phe His Lys Asp Leu Cys Gln Ala Gln Gly Val Ala
 530 535 540
 Leu Gln Thr Met Lys Gln Glu Phe Leu Ile Asn Leu Val Lys Gln Lys
 545 550 555 560
 Pro Gln Ile Thr Glu Glu Gln Leu Glu Ala Val Ile Ala Asp Phe Ser
 565 570 575
 Gly Leu Leu Glu Lys Cys Cys Gln Gly Gln Glu Gln Glu Val Cys Phe
 580 585 590
 Ala Glu Glu Gly Gln Lys Leu Ile Ser Lys Thr Arg Ala Ala Leu Gly
 595 600 605
 Val

