

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **022925**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2016.03.31

(21) Номер заявки
201190116

(22) Дата подачи заявки
2010.02.17

(51) Int. Cl. **C07K 16/28** (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 39/44 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) УЛУЧШЕННЫЕ ПОЛИПЕПТИДЫ, ВАРИАБЕЛЬНЫЕ ДОМЕНЫ АНТИТЕЛ И АНТАГОНИСТЫ ПРОТИВ TNFR1

(31) **61/153,746; 61/241,198**

(32) **2009.02.19; 2009.09.10**

(33) **US**

(43) **2012.06.29**

(86) **PCT/EP2010/052005**

(87) **WO 2010/094720 2010.08.26**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ГЛАКСО ГРУП ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
**Даффилд Стивен, Инивер Кэролин,
Лю Хайцунь, Шон Оливер, Сепп
Армин, Стоп Алларт Адриан (GB)**

(74) Представитель:
Поликарпов А.В. (RU)

(56) **WO-A2-2006038027**

WO-A2-2008149148

WO-A2-2007063308

RUDI KOFF S. ET AL.: "Single amino acid substitution altering antigen-binding specificity" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES (PNAS), NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE, US LNKD-DOI:10. 1073/PNAS.79.6. 1979, vol. 79, 1 March 1982 (1982-03-01), pages 1979-1983, XP007901436 ISSN: 0027-8424 the whole document

MACCALLUM R.M. ET AL.: "Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography" JOURNAL OF MOLECULAR BIOLOGY, LONDON, GB LNKD-DOI:10. 1006/JMBI. 1996.0548, vol. 262, no. 5, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 732-745, XP002242391 ISSN: 0022-2836 the whole document

VAJDOS F.F. ET AL.: "Comprehensive Functional Maps of the Antigen-binding Site of an Anti-ErbB2 Antibody Obtained with Shotgun Scanning Mutagenesis" JOURNAL OF MOLECULAR BIOLOGY, LONDON, GB LNKD-DOI:10.1016/S0022-2836(02)00264-4, vol. 320, no. 2, 5 July 2002 (2002-07-05), pages 415-428, XP004449739 ISSN: 0022-2836 the whole document

W.U. HERREN ET AL.: "Humanization of a murine monoclonal antibody by simultaneous optimization of framework and CDR residues" JOURNAL OF MOLECULAR BIOLOGY, vol. 294, no. 1, 19 November 1999 (1999-11-19), pages 151-162, XP002582261 ISSN: 0022-2836 the whole document

(57) Изобретение относится к полипептидам, единичным вариабельным доменам антител (dAbs), антагонистам и полиспецифическим лигандам против TNFR1, а также способам и их применению. Полипептиды, единичные вариабельные домены антител (dAbs), антагонисты и полиспецифические лиганды против TNFR1 полезны для лечения и/или предупреждения воспалительного заболевания, такого как артрит или ХОЗЛ (хроническое обструктивное заболевание легких), а также для легочного введения, перорального введения, доставки в легкие и доставки в желудочно-кишечный тракт пациента.

B1**022925****022925****B1**

Изобретение относится к полипептидам против фактора некроза опухоли 1 (TNFR1, p55, CD120a, P60, член суперсемейства рецепторов TNF1A, TNFRSF1A, рецептор TNF α типа 1), единичным вариabельным доменам иммуноглобулина (антитела) и антагонистам, содержащим их. Изобретение также относится к способам, применениям, препаратам, композициям и устройствам, в которые включены или использованы такие лиганды против TNFR1.

Предшествующий уровень техники

TNFR1

TNFR1 представляет собой трансмембранный рецептор, содержащий внеклеточную область, которая связывается с лигандом, и внутриклеточный домен, который лишен свойственной ему активности трансдукции сигналов, но может ассоциироваться с молекулами сигнальной трансдукции. Комплекс TNFR1 со связанным TNF содержит три TNFR1 цепи и три TNF цепи. (Banner et al., Cell, 73(3) 431-445 (1993).) TNF лиганд представлен в виде тримера, который связан тремя TNFR1 цепями (выше.) Три TNFR1 цепи тесно сгруппированы вместе в рецептор-лигандном комплексе, и эта кластеризация является необходимым условием для TNFR1-опосредованной трансдукции сигнала. В действительности поливалентные агенты, которые связываются с TNFR1, такие как антитела против TNFR1, могут индуцировать кластеризацию TNFR1 и сигнальную трансдукцию в отсутствие TNF и обычно используются в качестве агонистов TNFR1. (См., например, Belka et al., EMBO, 14(6): 1156-1165 (1995); Mandik-Nayak et al., J. Immunol, 767:1920-1928 (2001)). Соответственно, поливалентные агенты, которые связывают TNFR1, как правило, не являются эффективными антагонистами TNFR1, даже если они блокируют связывание TNF α с TNFR1.

Номера SEQ ID в этом параграфе относятся к нумерации, используемой в WO 2006038027. Внеклеточная область TNFR1 содержит аминоконцевой сегмент из тринадцати аминокислот (аминокислоты 1-13 из SEQ ID NO: 603 (человек); аминокислоты 1-13 из SEQ ID NO: 604 (мышь)), Домен 1 (аминокислоты 14-53 из SEQ ID NO: 603 (человек); аминокислоты 14-53 из SEQ ID NO: 604 (мышь)), Домен 2 (аминокислоты 54-97 из SEQ ID NO: 603 (человек); аминокислоты 54-97 из SEQ ID NO: 604 (мышь)), Домен 3 (аминокислоты 98-138 из SEQ ID NO: 603 (человек); аминокислоты 98-138 из SEQ ID NO: 604 (мышь)), и Домен 4 (аминокислоты 139-167 из SEQ ID NO: 603 (человек); аминокислоты 139-167 из SEQ ID NO: 604 (мышь)), за которой следует ближайшая к мембране область (аминокислоты 168-182 из SEQ ID NO: 603 (человек); аминокислоты 168-183 из SEQ ID NO: 604 (мышь)). (См. Banner et al., Cell 73(3) 431-445 (1993) и Loetscher et al., Cell 61(2) 351-359 (1990)). Домены 2 и 3 образуют контакт со связанным лигандом (TNF β , TNF α). (Banner et al., Cell, 73(3) 431-445 (1993)). Внеклеточная область TNFR1 также содержит область, называемую предшественник лигандсвязывающего домена или PLAD-доменом (аминокислоты 1-53 из SEQ ID NO: 603 (человек); аминокислоты 1-53 из SEQ ID NO: 604 (мышь)) (Правительство США, WO 01/58953; Deng et al., Nature Medicine, doi: 10.1038/nml304 (2005)). TNFR1 слущивается с поверхности клеток *in vivo* в результате процесса, который включает протеолиз TNFR1 в Домене 4 или в ближайшей к мембране области (аминокислоты 168-182 из SEQ ID NO: 603; аминокислоты 168-183 из SEQ ID NO: 604), с получением растворимой формы TNFR1. Растворимый TNFR1 сохраняет способность связываться с TNF α и, таким образом, функционирует в качестве эндогенного ингибитора активности TNF α .

В WO 2006038027, WO 2008149144 и WO 2008149148 описаны единичные вариabельные домены иммуноглобулина против TNFR1 и антагонисты, содержащие их. В этих документах также описано применение таких доменов и антагонистов для лечения и/или предупреждения TNF α -опосредованных состояний. В WO 2006038027 описан единичный вариabельный домен иммуноглобулина (dAb), названный TAR2h-205 (SEQ ID NO: 627 в WO 2006038027), который обладает незначительной активностью против человеческого TNFR1. Желательно обеспечить улучшенные единичные вариabельные домены иммуноглобулина, антагонисты, лиганды против человеческого TNFR1 и продукты, содержащих их. Их цель заключается в обеспечении улучшенных диагностических реагентов для определения человеческого TNFR1 в образцах, а также, или в качестве альтернативы, в обеспечении улучшенных терапевтических средств для лечения и/или предупреждения TNFR1-опосредованных состояний и заболеваний у людей или других млекопитающих. Особенно желательно создать единичные вариabельные домены иммуноглобулина, антагонисты, лиганды против TNFR1 и продукты, содержащие их, которые являются эффективными нейтрализаторами TNFR1 (больше, чем TAR2h-205), особенно человеческого TNFR1; перекрестно реагируют с TNFR1 человека и TNFR1 по меньшей мере одного другого вида (такого как виды, обычно используемые в качестве модели для разработки и тестирования лекарственных средств, например, мышь, крыса, собака, свинья или примат, не являющийся человеком); устойчивы к протеазе (например, протеазе, которая может встречаться у пациента, такой как трипсин, химотрипсин, пепсин или лейкозим); имеют хорошую фармакокинетику (например, подходящий период полувыведения); и/или демонстрируют высокоаффинное связывание с TNFR1, например TNFR1 человека. TAR2h-205 называется DOM1h-574 (SEQ ID NO: 11) в настоящем тексте (см. также фиг. 5).

Различные аспекты настоящего изобретения удовлетворяют этим желаемым характеристикам.

Краткое изложение сущности изобретения

В одном аспекте в изобретении предложен единичный вариабельный домен иммуноглобулина против рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55), содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности DOM1h-574-72, DOM1h-574-109, DOM1h-574-138, DOM1h-574-156, DOM1h-574-162 или DOM1h-574-180.

В одном аспекте в изобретении предложен единичный вариабельный домен иммуноглобулина против рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55), где единичный вариабельный домен представляет собой мутант DOM1h-574-14, содержащий одну или более из следующих мутаций (нумерация в соответствии с Kabat):

положение 30 представляет собой L или F,
положение 52 представляет собой A или T,
положение 52a представляет собой D или E,
положение 54 представляет собой A или R,
положение 57 представляет собой R, K или A,
положение 60 представляет собой D, S, T или K,
положение 61 представляет собой E, H или G,
положение 62 представляет собой A или T,
положение 100 представляет собой R, G, N, K, Q, V, A, D, S или V и
положение 101 представляет собой A, Q, N, E, V, H или K.

Возможно, единичный вариабельный домен представляет собой мутант DOM1h-574-14, содержащий одну или более из следующих мутаций (нумерация в соответствии с Kabat):

положение 30 представляет собой L или F,
положение 52 представляет собой A или T,
положение 52a представляет собой D,
положение 54 представляет собой A,
положение 57 представляет собой R,
положение 60 представляет собой D, S или T,
положение 61 представляет собой H,
положение 62 представляет собой A,
положение 100 представляет собой V, A, R, G, N или K и
положение 101 представляет собой E, V, K, A Q или N.

В одном аспекте в изобретении предложен единичный вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина против рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55), содержащий валин в положении 101 (нумерация в соответствии с Kabat).

В одном аспекте в изобретении предложен единичный вариабельный домен иммуноглобулина против рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55), содержащий один или более из 30G, 44D, 45P, 55D, 56R, 94I и 98R, где нумерация соответствует Kabat, где аминокислотная последовательность единичного вариабельного домена в ином случае идентична аминокислотной последовательности DOM1h-574. В одном воплощении вариабельный домен предложен для связывания с TNFR1 человека, мыши или яванского макака (*Macaca monstrosus*).

В одном аспекте в изобретении предложен единичный вариабельный домен иммуноглобулина против рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55), который содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности DOM1h-574-156, DOM1h-574-109, DOM1h-574-132, DOM1h-574-135, DOM1h-574-138, DOM1h-574-162 или DOM1h-574-180. В этом аспекте предложены вариабельные домены, которые являются эффективными нейтрализаторами TNFR1 (например, по меньшей мере человеческого TNFR1) в клеточном анализе.

В одном аспекте в изобретении предложен единичный вариабельный домен иммуноглобулина против рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55), который содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 94% идентична аминокислотной последовательности DOM1h-574-109, DOM1h-574-93, DOM1h-574-123, DOM1h-574-125, DOM1h-574-126, DOM1h-574-129, DOM1h-574-133, DOM1h-574-137 или DOM1h-574-160. В этом аспекте предложены вариабельные домены, которые являются протеолитически стабильными.

В одном аспекте в изобретении предложен единичный вариабельный домен иммуноглобулина против рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55), который содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности DOM1h-574-72, DOM1h-574-109, DOM1h-574-125, DOM1h-574-126, DOM1h-574-133, DOM1h-574-135, DOM1h-574-138, DOM1h-574-139, DOM1h-574-155, DOM1h-574-156, DOM1h-574-162 или DOM1h-574-180. В этом аспекте предложены вариабельные домены, которые связываются с человеческим TNFR1 с высокой аффинностью и возможно также демонстрируют желаемую аффинность в отношении мышиного TNFR1.

В одном аспекте в изобретении предложен единичный вариабельный домен иммуноглобулина против рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55) для связывания с TNFR1 человека, мыши или яванского мака-

ка, где единичный вариабельный домен кодируется нуклеотидной последовательностью, которая по меньшей мере на 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 или 99% идентична нуклеотидной последовательности любой из последовательностей DOM1h, представленных ниже в табл. 12, за исключением DOM1h-574.

В одном аспекте в изобретении предложен единичный вариабельный домен иммуноглобулина против рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55) для связывания с TNFR1 человека, мыши или яванского макака, где единичный вариабельный домен кодируется нуклеотидной последовательностью, которая по меньшей мере на 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 или 99% идентична нуклеотидной последовательности DOM1h-574-72, DOM1h-574-109, DOM1h-574-138, DOM1h-574-156, DOM1h-574-162 или DOM1h-574-180.

В одном аспекте в изобретении предложен единичный вариабельный домен иммуноглобулина против рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55), содержащий аминокислотную последовательность, которая идентична аминокислотной последовательности, выбранной из аминокислотной последовательности DOM1h-574-72, DOM1h-574-109, DOM1h-574-138, DOM1h-574-156, DOM1h-574-162 и DOM1h-574-180, или отличается от выбранной аминокислотной последовательности не более чем 25 аминокислотными положениями и имеет последовательность CDR1 (область, определяющая комплементарность; гипервариабельный участок), которая по меньшей мере на 50% идентична последовательности CDR1 выбранной аминокислотной последовательности. В одном воплощении единичный вариабельный домен иммуноглобулина содержит последовательность CDR2, которая по меньшей мере на 50% идентична последовательности CDR2 выбранной аминокислотной последовательности. В одном воплощении единичный вариабельный домен иммуноглобулина содержит последовательность CDR3, которая по меньшей мере на 50% идентична последовательности CDR3 выбранной аминокислотной последовательности.

В одном аспекте в изобретении предложен единичный вариабельный домен иммуноглобулина против рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55), содержащий аминокислотную последовательность, которая идентична аминокислотной последовательности, выбранной из аминокислотной последовательности DOM1h-574-72, DOM1h-574-109, DOM1h-574-138, DOM1h-574-156, DOM1h-574-162 и DOM1h-574-180, или отличается от выбранной аминокислотной последовательности не более чем 25 аминокислотными положениями и имеет последовательность CDR2, которая по меньшей мере на 50% идентична последовательности CDR2 выбранной аминокислотной последовательности. В одном воплощении единичный вариабельный домен иммуноглобулина содержит последовательность CDR3, которая по меньшей мере на 50% идентична последовательности CDR3 выбранной аминокислотной последовательности. В одном воплощении единичный вариабельный домен иммуноглобулина содержит последовательность CDR1, которая по меньшей мере на 50% идентична последовательности CDR1 DOM1h-574-72.

В одном аспекте в изобретении предложен единичный вариабельный домен иммуноглобулина против рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55), содержащий аминокислотную последовательность, которая идентична аминокислотной последовательности, выбранной из аминокислотной последовательности DOM1h-574-72, DOM1h-574-109, DOM1h-574-138, DOM1h-574-156, DOM1h-574-162 и DOM1h-574-180, или отличается от выбранной аминокислотной последовательности не более чем 25 аминокислотными положениями и имеет последовательность CDR3, которая по меньшей мере на 50% идентична последовательности CDR3 выбранной аминокислотной последовательности.

В одном аспекте в изобретении предложен протеазоустойчивый единичный вариабельный домен иммуноглобулина против рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55), где указанный единичный вариабельный домен устойчив к протеазе при инкубации с

(1) концентрацией (с) по меньшей мере 10 мкг/мл протеазы при 37°C в течение периода времени (t) по меньшей мере одного часа; или

(2) концентрацией (с') по меньшей мере 40 мкг/мл протеазы при 30°C в течение периода времени (t) по меньшей мере одного часа,

где вариабельный домен содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 94% идентична аминокислотной последовательности DOM1h-574-126 или DOM1h-574-133 и возможно содержит валин в положении 101 (нумерация по Kabat).

В одном аспекте изобретение относится к полипептиду, содержащему единичный вариабельный домен иммуноглобулина по настоящему изобретению и константный домен антитела, возможно Fc-области антитела, возможно, где N-конец Fc связан (возможно, непосредственно связан) с C-концом вариабельного домена.

В одном аспекте изобретение относится к полиспецифическому лиганду, содержащему единичный вариабельный домен иммуноглобулина по настоящему изобретению и возможно по меньшей мере один единичный вариабельный домен иммуноглобулина, который специфически связывается с сывороточным альбумином (SA). Неожиданно авторы изобретения обнаружили, что слияние единичного вариабельного домена против TNFR1 в соответствии с изобретением с единичным вариабельным доменом против SA обеспечивает преимущество увеличенного периода полувыведения (по сравнению с одним анти-TNFR1 dAb мономером), а также с дополнительным преимуществом улучшения аффинности (KD) в отношении связывания TNFR1. Это наблюдение не было описано ранее в уровне техники. В одном воплощении полиспецифический лиганд представляет собой или содержит аминокислотную последовательность, вы-

бранную из аминокислотной последовательности любой конструкции, обозначенной "DMS" и раскрытой в данной заявке, например, любой конструкции из DMS0111, 0112, 0113, 0114, 0115, 0116, 0117, 0118, 0121, 0122, 0123, 0124, 0132, 0133, 0134, 0135, 0136, 0162, 0163, 0168, 0169, 0176, 0177, 0182, 0184, 0186, 0188, 0189, 0190, 0191, 0192, 5519, 5520, 5521, 5522, 5525 и 5527 (SEQ ID NO: 45-92). В одном воплощении полиспецифический лиганд представляет собой или содержит аминокислотную последовательность, кодируемую нуклеотидной последовательностью любого DMS, раскрытого в данной заявке, например, любой из нуклеотидных последовательностей DMS0111, 0112, 0113, 0114, 0115, 0116, 0117, 0118, 0121, 0122, 0123, 0124, 0132, 0133, 0134, 0135, 0136, 0162, 0163, 0168, 0169, 0176, 0177, 0182, 0184, 0186, 0188, 0189, 0190, 0191, 0192, 5519, 5520, 5521, 5522, 5525 и 5527. В одном воплощении в изобретении предложена нуклеиновая кислота, кодирующая полиспецифический лиганд, содержащий единственный вариативный домен иммуноглобулина против TNFR1 и единственный вариативный домен против SA, где нуклеиновая кислота содержит нуклеотидную последовательность любого DMS, раскрытого в данной заявке, например, любую из нуклеотидных последовательностей DMS0111, 0112, 0113, 0114, 0115, 0116, 0117, 0118, 0121, 0122, 0123, 0124, 0132, 0133, 0134, 0135, 0136, 0162, 0163, 0168, 0169, 0176, 0177, 0182, 0184, 0186, 0188, 0189, 0190, 0191, 0192, 5519, 5520, 5521, 5522, 5525 и 5527. Предложен вектор, содержащий такую нуклеиновую кислоту, а также клетка-хозяин (например, нечеловеческая клетка-хозяин), содержащая такой вектор.

В одном аспекте в изобретении предложен полиспецифический лиганд, содержащий (1) единственный вариативный домен иммуноглобулина против рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55), который содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 93% идентична (возможно, по меньшей мере на 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентична или на 100% идентична) аминокислотной последовательности DOM1h-574-156, (2) по меньшей мере один единственный вариативный домен иммуноглобулина против сывороточного альбумина (SA), который специфически связывается с SA, где единственный вариативный домен против SA содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% (возможно, по меньшей мере на 85, 90, 95, 96, 97, 98 или 99% идентична или на 100%) идентична последовательности DOM7h-11-3 и (3) возможно, если линкер находится между единственным вариативным доменом против TNFR1 и единственным вариативным доменом против SA, указанный линкер содержит аминокислотную последовательность AST, возможно ASTSGPS. Альтернативно, линкер представляет собой AS(G₄S)_n, где n равно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8, например AS(G₄S)₃.

В одном аспекте в изобретении предложен полиспецифический лиганд, содержащий (1) единственный вариативный домен иммуноглобулина против рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55), который содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 93% идентична (возможно по меньшей мере на 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентична или на 100%) идентична аминокислотной последовательности DOM1h-574-156, (2) по меньшей мере один единственный вариативный домен иммуноглобулина против сывороточного альбумина (SA), который специфически связывает SA, где единственный вариативный домен против SA содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% (возможно, по меньшей мере на 85, 90, 95, 96, 97, 98 или 99% идентична или на 100%) идентична последовательности DOM7h-14-10 и (3) возможно, если линкер находится между единственным вариативным доменом против TNFR1 и единственным вариативным доменом против SA, указанный линкер содержит аминокислотную последовательность AST, возможно ASTSGPS. Альтернативно, линкер представляет собой AS(G₄S)_n, где n равно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8, например AS(G₄S)₃.

В одном аспекте в изобретении предложен антагонист TNFR1, содержащий единственный вариативный домен, полипептид или полиспецифический лиганд из любого предшествующего аспекта изобретения.

В одном аспекте в изобретении предложен антагонист рецептора TNF 1 типа (TNFR1; p55) по изобретению для пероральной доставки, доставки в ЖКТ (желудочно-кишечный тракт) пациента, легочной доставки, доставки в легкое пациента или системной доставки.

В одном аспекте в изобретении предложен антагонист рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55) для связывания с TNFR1 человека, мыши или яванского макака, антагонист, имеющий последовательность CDR1, которая по меньшей мере на 50% идентична последовательности CDR1 из DOM1h-574-72, DOM1h-574-109, DOM1h-574-138, DOM1h-574-156, DOM1h-574-162 или DOM1h-574-180.

В одном аспекте в изобретении предложен антагонист рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55) для связывания с TNFR1 человека, мыши или яванского макака, антагонист, имеющий последовательность CDR2, которая по меньшей мере на 50% идентична последовательности CDR2 из DOM1h-574-72, DOM1h-574-109, DOM1h-574-138, DOM1h-574-156, DOM1h-574-162 или DOM1h-574-180.

В одном аспекте в изобретении предложен антагонист рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55) для связывания с TNFR1 человека, мыши или яванского макака, антагонист, имеющий последовательность CDR3, которая по меньшей мере на 50% идентична последовательности CDR3 из DOM1h-574-72, DOM1h-574-109, DOM1h-574-138, DOM1h-574-156, DOM1h-574-162 или DOM1h-574-180.

В одном аспекте в изобретении предложен антагонист рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55) для связывания с TNFR1 человека, мыши или яванского макака, антагонист, содержащий единственный вариативный домен.

белый домен иммуноглобулина, включающий последовательность CDR1, CDR2 и/или CDR3 из единичного вариабельного домена, выбранного из DOM1h-574-72, DOM1h-574-109, DOM1h-574-138, DOM1h-574-156, DOM1h-574-162 и DOM1h-574-180.

В одном аспекте в изобретении предложен антагонист TNFR1 по изобретению для лечения и/или профилактики воспалительного состояния.

В одном аспекте в изобретении предложено применение антагониста TNFR1 по изобретению в изготовлении лекарственного средства для лечения и/или профилактики воспалительного состояния.

В одном аспекте антагонист, единичный вариабельный домен, полипептид или полиспецифический лиганд против TNFR1 из любого аспекта изобретения предложен для нацеливания на одну или более эпитопных последовательностей TNFR1, выбранных из группы, состоящей из NSICCTKCHKGTYLY, NSICCTKCHKGTYL, CRKNQYRHYWSENLF и NQYRHYWSENLFQCF.

В одном аспекте единичный вариабельный домен, полипептид или полиспецифический лиганд против TNFR1 антагонист из любого аспекта изобретения предложен для нацеливания на одну или более эпитопных последовательностей, выбранных из группы, состоящей из NSICCTKCHKGTYLY, NSICCTKCHKGTYL, CRKNQYRHYWSENLF и NQYRHYWSENLFQCF, для лечения и/или предупреждения любого состояния или заболевания, описанного выше.

В одном аспекте в изобретении предложен способ лечения и/или предупреждения любого состояния или заболевания, описанного выше у пациента, включающий введение пациенту антагониста, единичного вариабельного домена, полипептида или полиспецифического лиганда против TNFR1 по изобретению для нацеливания на одну или более эпитопных последовательностей TNFR1, выбранных из группы, состоящей из NSICCTKCHKGTYLY, NSICCTKCHKGTYL, CRKNQYRHYWSENLF и NQYRHYWSENLFQCF, у пациента.

В одном из аспектов изобретения предложен полиспецифический лиганд, содержащий единичный вариабельный домен иммуноглобулина против рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55) и по меньшей мере один единичный вариабельный домен иммуноглобулина, который специфически связывается с сывороточным альбумином (SA), где

(а) единичный вариабельный домен против TNFR1 содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% (возможно, по меньшей мере на 85, 90, 95, 96, 97, 98 или 99% идентична или 100%) идентична аминокислотной последовательности DOM1h-574-156, DOM1m-15-12 или DOM1m-21-23; и

(б) единичный вариабельный домен против SA содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% (возможно, по меньшей мере на 85, 90, 95, 96, 97, 98 или 99% идентична или 100%) идентична аминокислотной последовательности DOM7h-11-12 или DOM7h-11-12dh; и

(в) лиганд содержит линкер между указанными вариабельными доменами, содержащий аминокислотную последовательность AS или AST. В другом аспекте изобретения предложен полиспецифический лиганд, содержащий или состоящий из DMS5537, DMS5538, DMS5539 или DMS5540. В одном из аспектов изобретения предложена нуклеиновая кислота, кодирующая тот или другой полиспецифический лиганд. В другом аспекте изобретения предложена нуклеиновая кислота, содержащая нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере на 80% (возможно, по меньшей мере на 85, 90, 95, 96, 97, 98 или 99% идентична или 100%) идентична нуклеотидной последовательности DMS5537, DMS5538, DMS5539 или DMS5540. В изобретении также предложены вектор, содержащий такую нуклеиновую кислоту, а также клетка-хозяин, возможно нечеловеческая эмбриональная клетка, содержащая вектор.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1. BIAcore связывание dAbs из "наивных" выборок (naive selections) с человеческим TNFR1. Биотинилированный человеческий TNFR1 наносили на чип SA BIAcore. Четыре очищенных dAbs (DOM1h-509, DOM1h-510, DOM1h-549 и DOM1h-574) из наивных выборок вводили поверх человеческого TNFR1 и определяли связывание. Кривые, соответствующие каждому dAb, показаны стрелками.

Фиг. 2. Анализ клеток MRC5 в отношении dAbs из наивных выборок к человеческому TNFR1. Четыре очищенных dAbs (DOM1h-509, DOM1h-510, DOM1h-549 и DOM1h-574) из наивных выборок и контрольное dAb (DOM1h-131-511) анализировали в анализе клеток MRC5 в отношении функционального ингибирования TNF α -опосредованного высвобождения IL-8. Анализ проводили, как описано, и кривая, соответствующая каждому dAb, показана стрелкой. На графике концентрация dAb нанесена (с использованием Graphpad Prism) относительно процента наблюдаемой нейтрализации.

Фиг. 3. Анализ связывания рецепторов для dAbs из наивных выборок с человеческим TNFR1. Четыре очищенных dAbs (DOM1h-509, DOM1h-510, DOM1h-549 и DOM1h-574) из наивных выборок и положительное контрольное dAb (DOM1h-131-511) анализировали в анализе связывания рецепторов для определения конкуренции с TNF α . Известно, что положительное контрольное dAb конкурирует с TNF α и демонстрирует кривую полного ингибирования. Выбранные dAbs против TNFR1 не ингибируют связывание TNF α с рецептором. Анализ проводили, как описано, и кривая (с использованием Graphpad Prism), соответствующая каждому dAb, показана стрелкой, "% нейтрализации" на оси ординат показывает ингибирование связывания TNF-альфа.

Фиг. 4. Анализ клеток MRC5 в отношении dAbs к человеческому TNFR1 на основании склонного к ошибкам теста созревания. Три очищенных dAbs (DOM1h-574-7, DOM1h-574-8 и DOM1h-574-10) из наивных выборок и контрольное dAb (DOM1h-131-511) анализировали в анализе клеток MRC5 в отношении функционального ингибирования TNF α -опосредованного высвобождения IL-8. Анализ проводили, как описано, и кривая, соответствующая каждому dAb, показана стрелкой. На графике концентрация dAb нанесена (с использованием Graphpad Prism) относительно процента наблюдаемой нейтрализации. По сравнению с родительским DOM1h-574, представленным на фиг. 2, эти dAbs демонстрируют повышенную эффективность в анализе клеток MRC5.

Фиг. 5. Выравнивание аминокислотных последовательностей dAbs, идентифицированных из склонных к ошибкам библиотек DOM1h-574 и их последующие рекомбинации. Селекции из склонного к ошибкам теста созревания для улучшенных DOM1h-574 dAbs идентифицировали положения, ответственные за улучшение аффинности в DOM1h-574-7, DOM1h-574-8, DOM1h-574-10, DOM1h-574-11, DOM1h-574-12 и DOM1h-574-13. Рекомбинации этих мутаций (V30G, G44D, L45P, G55D, H56R и K94I) дали с DOM1h-574-14 по DOM1h-574-19, "." в конкретном положении показывает такую же аминокислоту, как обнаружено в DOM1h-574 в этом положении. CDRs обозначены подчеркиванием и жирным шрифтом (первая подчеркнутая последовательность представляет собой CDR1, вторая подчеркнутая последовательность представляет собой CDR2, и третья подчеркнутая последовательность представляет собой CDR3).

Фиг. 6. Выравнивание аминокислотных последовательностей внеклеточного домена TNFR1 человека, яванского макака, собаки и мыши. Выравнивание выявляет ограниченную консервативность последовательности между TNFR1 человека и мыши, "." в конкретном положении показывает такую же аминокислоту, как обнаружено в человеческом ECD (внеклеточный домен) TNFR1 в этом положении.

Фиг. 7. Мониторинг связывания DOM1h-574-16 и DOM1h-131-206 с TNFR1 собаки, как определено с помощью BIAcore. Чип BIAcore SA покрывали биотинилированным TNFR1 собаки. Затем очищенные dAbs DOM1h-574-16 и DOM1h-131-206, каждое по 100 нМ, вводили поверх TNFR1 собаки. Из кривых ясно, что в то время как DOM1h-574-16 демонстрирует значительное связывание, в случае DOM1h-131-206 наблюдается только ограниченное связывание.

Фиг. 8. Мониторинг связывания очищенного DOM1h-574-16 с мышинным TNFR1, как определено с помощью BIAcore. Чип BIAcore SA покрывали биотинилированным TNFR1 мыши. Затем 1 мкМ очищенного dAb DOM1h-574-16 вводили поверх TNFR1 мыши. Кривая ясно демонстрирует связывание DOM1h-574-16 с TNFR1 мыши.

Фиг. 9. Функциональная активность DOM1h-574-16 в анализе мышинных клеток L929. Очищенный DOM1h-574-16 (черная линия, треугольники) анализировали в отношении функциональной перекрестной реактивности с TNFR1 мыши путем тестирования способности защищать мышинные клетки L929 от цитотоксического эффекта TNF α в присутствии актиномицина. В качестве положительного контроля включали связывание dAb DOM1m-21-23 с TNFR1 мыши (серая линия, квадраты) и продемонстрировали, что оно является активным. На графике концентрация dAb нанесена (с использованием Graphpad Prism) относительно процента нейтрализации активности TNF α . Анализ проводили, как описано в примерах.

Фиг. 10. Функциональная активность DOM1h-574-16 в анализе клеток CYNOM-K1 яванского макака. Очищенный DOM1h-574-16 (серая пунктирная линия, треугольники) анализировали в отношении функциональной перекрестной реактивности с TNFR1 яванского макака путем тестирования его способности ингибировать высвобождение IL-8 из клеток CYNOM-K1 в ответ на TNF α . Анализ проводили, как описано в примерах. В качестве положительного контроля включили DOM1h-131-511 (черная сплошная линия, квадраты). Оба dAbs показали полную нейтрализацию. На графике концентрация dAb нанесена (с использованием Graphpad Prism) относительно процента нейтрализации активности TNF α .

Фиг. 11A-C. Выравнивание аминокислотных последовательностей для наиболее эффективных dAbs из линии DOM1h-574, идентифицированных во время созревания аффинности. Аминокислотные последовательности dAbs с самой высокой эффективностью в анализе клеток MRC5 представлены вместе с родительским DOM1h-574, матрицей, используемой для начала созревания аффинности (DOM1h-574-14), и более ранним dAb, идентифицированным с повышенной эффективностью (DOM1h-574-72), "." в конкретном положении показывает такую же аминокислоту, как обнаружено в DOM1h-574 в этом положении. CDRs обозначены подчеркиванием и жирным шрифтом (первая подчеркнутая последовательность представляет собой CDR1, вторая подчеркнутая последовательность представляет собой CDR2, и третья подчеркнутая последовательность представляет собой CDR3).

Фиг. 12 A-C. Выравнивание аминокислотных последовательностей для наиболее устойчивых к протеазе dAbs из линии DOM1h-574, идентифицированных во время созревания аффинности. Аминокислотные последовательности этих dAbs, идентифицированных после созревания аффинности, которые, как было показано, являются наиболее устойчивыми к перевариванию трипсином. Для выравнивания также включено родительское dAb DOM1h-574, "." в конкретном положении показывает такую же аминокислоту, как обнаружено в DOM1h-574 в этом положении. CDRs обозначены подчеркиванием и жирным

шрифтом (первая подчеркнутая последовательность представляет собой CDR1, вторая подчеркнутая последовательность представляет собой CDR2, и третья подчеркнутая последовательность представляет собой CDR3).

Фиг. 13 А-С. Выравнивание аминокислотных последовательностей dAbs, выбранных для подробной характеристики. Выравнивание содержит двенадцать dAbs, выбранных для подробной характеристики, а также DOM1h-574 (родительское dAb) и DOM1h-574-16, которое использовали ранее для характеристики данной линии. "." в конкретном положении показывает такую же аминокислоту, как обнаружено в DOM1h-574 в том же положении. CDRs обозначены подчеркиванием и жирным шрифтом (первая подчеркнутая последовательность представляет собой CDR1, вторая подчеркнутая последовательность представляет собой CDR2, и третья подчеркнутая последовательность представляет собой CDR3).

Фиг. 14. Эпитопное картирование с помощью BIAcore для DOM1h-574-16 и DOM1h-131-511. Чип BIAcore SA покрывали биотинилированным человеческим TNFR1. Через эту поверхность осуществляли инъекции DOM1h-131-511 и DOM1h-574-16 (каждое в концентрации 200 нМ с последующей регенерационной инъекцией (не показано)). Определяли число RU (единицы ответа), связанных для каждого из dAbs. Затем вводили такую же концентрацию DOM1h-131-511 с последующей немедленной инъекцией DOM1h-574-16. Как можно ясно видеть, число единиц связывания для вторых инъекций DOM1h-574-16 равно первой инъекции, что указывает на то, что dAbs связывают неконкурирующие эпитопы.

Фиг. 15. Эпитопное картирование с помощью BIAcore для DOM1h-574-16 и MAB225 (R&D Systems). Чип BIAcore SA покрывали биотинилированным человеческим TNFR1. Через эту поверхность инъецировали DOM1h-574-16 и количественно определяли связывание. После регенерации (не показано) вводили MAB225 с последующим введением DOM1h-574-16. Уровень связывания для DOM1h-574-16 в значительной степени сравним с таковым в отсутствие MAB225, указывая на эпитоп связывания, не конкурирующий с MAB225.

Фиг. 16. Эпитопное картирование с помощью BIAcore для DOM1h-574-16 и mAb клона 4.12. Чип BIAcore SA покрывали биотинилированным человеческим TNFR1. Через эту поверхность вводили клон 4.12 (Invitrogen, Zymed) и количественно определяли связывание. После регенерации (не показано) вводили DOM1h-574-16 с последующим введением клона 4.12. Уровень связывания, наблюдаемый для второго введения клона 4.12, был примерно на 20% меньше, чем уровень, наблюдаемый в отсутствие DOM1h-574-16. Этот результат показывает ограниченную конкуренцию для связывающего эпитопа на человеческом TNFR1. DOM1h-574-16 и клон 4.12, по-видимому, имеют слегка перекрывающиеся эпитопы. Резкие скачки RU сигнала непосредственно до и после инъекций представляет собой обусловленные буфером резкие скачки, которые не были вычтены.

Фиг. 17. Эпитопное картирование с помощью BIAcore для DOM1h-574-16 и DOM1h-510. Чип BIAcore SA покрывали биотинилированным человеческим TNFR1. Через поверхность осуществляли введение DOM1h-510 и определяли связывание. Затем вводили DOM1h-574-16 с последующим введением DOM1h-510. Очевидно, что второе введение DOM1h-510 показало значительно более слабое связывание, что указывает на то, что конкурирующий эпитоп связывается с DOM1h-510.

Фиг. 18. Эпитопное картирование с помощью BIAcore для DOM1h-574-16 и DOM1m-21-23. Чип BIAcore SA покрывали биотинилированным мышинным TNFR1. Через поверхность осуществляли введение DOM1h-574-16 и количественно определяли связывание. Затем вводили DOM1m-21-23 с последующим введением DOM1h-574-16. Число связанных RUs для DOM1h-574-16 после второй инъекции очень сходно с числом, наблюдаемым в отсутствие DOM1m-12-23. Это означает, что DOM1m-21-23 и DOM1h-574-16 имеют различные эпитопы связывания на мышинном TNFR1.

Фиг. 19. Эпитопное картирование с помощью BIAcore DOM1h-574-16 для линейных пептидных фрагментов TNFR1. Каждый из четырех каналов чипа BIAcore SA покрывали одним из четырех биотинилированных пептидов. Пептиды представляли собой: 1) пептидный фрагмент человеческого TNFR1, который не демонстрировал связывания на ForteBio и служил в качестве отрицательного контроля, A3 (SGSGNDPCPGQDTCREC), 2) домен-1 пептида D2 (SGSGNSICCTKCHKGTLY), 3) домен-3 пептида D5 (SGSGCRKNQYRHYWSENLF) и 4) перекрывающийся домен-3 пептида E5 (SGSGNQYRHYWSENLFQCF). DOM1h-574-16 (2,5 мкМ; наливали на все четыре пептида и определяли уровень связывания. Никакого связывания DOM1h-574-16 не наблюдали на контрольном пептиде A3, в то время как dAb связывало три других пептида. На фиг. следы, соответствующие различным пептидам, определяли с помощью пептида-идентификатора.

Фиг. 20. Оценка связывания DOM1m-21-23 с четырьмя линейными пептидными фрагментами TNFR1 с помощью BIAcore. Каждый из четырех каналов чипа BIAcore SA покрывали одним из четырех биотинилированных пептидов. Пептиды представляли собой: 1) пептидный фрагмент человеческого TNFR1, который не демонстрировал связывания с DOM1h-574-16 на ForteBio и служил в качестве отрицательного контроля, A3 (SGSGNDPCPGQDTCREC), 2) домен-1 пептида D2 (SGSGNSICCTKCHKGTLY), 3) домен-3 пептида D5 (SGSGCRKNQYRHYWSENLF) и 4) перекрывающийся домен-3 пептида E5 (SGSGNQYRHYWSENLFQCF). Чтобы установить, связывается ли DOM1m-21-23 также с этими пептидами, DOM1m-21-23 (2,5 мкМ) инъецировали поверх всех четырех пептидов. Как видно из фигуры, DOM1m-21-23 не демонстрировал связывания ни с одним из четырех пептидов. Кривые накла-

дываются друг на друга.

Фиг. 21. Эпитопное картирование DOM1h-131-511 для линейных пептидных фрагментов TNFR1 с помощью BIAcore. Каждый из четырех каналов чипа BIAcore SA покрывали одним из четырех биотинилированных пептидов. Пептиды представляли собой: 1) пептидный фрагмент человеческого TNFR1, который не демонстрировал связывания с DOM1h-574-16 на ForteBio и служил в качестве отрицательного контроля, A3 (SGSGNDCPGPGQDTDCREC), 2) домен-1 пептида D2 (SGSGNSICCTKCHKGTLY), 3) домен-3 пептида D5 (SGSGCRKNQYRHYWSENLF) и 4) перекрывающийся домен-3 пептида E5 (SGSGNQYRHYWSENLFQCF). DOM1h-131-511 (2,5 мкМ) наливали на все четыре пептида и определяли уровень связывания. Как видно из фигуры, DOM1h-131-511 не демонстрировал связывания ни с одним из четырех пептидов. Кривые близки к перекрыванию и обозначены стрелками с соответствующим номером пептида.

Фиг. 22. BIAcore анализ связывания линейных слияний DOM0100-AlbudAb с мышинным сывороточным альбумином (MSA). MSA (Sigma-Aldrich) наносили на чип BIAcore CM5 с использованием EDC/NHS химии в соответствии с инструкциями производителя. Затем DMS конструкции, каждая из которых состоит из идущего от N-конца к C-концу анти-TNFR1 dAb - Линкер - AlbudAb и идентифицирована в таб. 6, вводили в концентрации 1 мкМ поверх MSA поверхности и измеряли связывание. Как видно из BIAcore кривых, DMS0192 и DMS0188 имели лучшую общую кинетику, в то время как DMS0182 и DMS0184 были наиболее слабыми связывающими агентами с MSA. Соответствующая BIAcore кривая для каждого DMS клона показана стрелкой.

Фиг. 23. BIAcore анализ связывания линейных слияний DOM0100-AlbudAb с человеческим сывороточным альбумином (HSA). HSA (Sigma-Aldrich) наносили на чип BIAcore CM5 с использованием EDC/NHS химии в соответствии с инструкциями производителя. Затем DMS конструкции, каждая из которых состоит из идущего от N-конца к C-концу анти-TNFR1 dAb - Линкер - AlbudAb и идентифицирована в табл.6, вводили в концентрации 1 мкМ поверх HSA поверхности и измеряли связывание. Как видно из BIAcore кривых, DMS0189 и DMS0190 имели лучшую общую кинетику, в то время как другие DMS клоны, показанные на фигуре (DMS0182, DMS0184, DMS0186 и DMS0188), были очень похожи и значительно слабее в отношении их аффинности к HSA. Соответствующая BIAcore кривая для каждого DMS клона показана стрелкой.

Фиг. 24. PK (фармакокинетика) слияний DOM0100-AlbudAb у мышей. Мышам вводили DMS0168 (2,5 мг/кг, внутривенно), DMS0169 (2,5 мг/кг, внутривенно) или DMS0182 (10 мг/кг, внутрибрюшинно). В каждый момент времени (0,17, 1, 4, 12, 24, 48 и 96 ч) трех мышей умерщвляли и их сыворотку анализировали в отношении уровней соответствующего слияния DOM0100-AlbudAb. Среднее количество каждого слияния DOM0100-AlbudAb определяли для каждой временной точки и наносили на график относительно времени, DMS0168 (серая пунктирная линия), DMS0182 (черная пунктирная линия) и DMS0169 (черная сплошная линия) (соответствующие линии также показаны стрелками). Используя некомпартментный анализ (NCA) в пакете аналитических программ WinNonLin (например, версия 5.1 (доступен от Pharsight Corp., Mountain View, CA94040, США), определяли конечный период полувыведения для каждой из молекул. DMS0182 имело конечный период полувыведения 5,9 ч, DMS0168 15,4 ч, DMS0169 17,8 ч. После внутрибрюшинного введения доз кривая для DMS0182 имеет форму, отличную от наблюдаемой для DMS0168 и DMS0169 (кривая показана с помощью BIAcore).

Фиг. 25. Артритный индекс у Tg197/hp55 K1 мышей во время обработки физиологическим раствором и DMS0169. Линия трансгенных мышей, используемая в данном исследовании, представляет собой гибрид Tg197 (сверхэкспрессирующий человеческий TNF α) и hp55 (активирующий (knock-in) человеческий TNFR1, также известный как p55), у которого спонтанно развивается артрит. С шестой до 15 недели двенадцать мышей в каждой группе обрабатывали два раза в неделю либо 10 мг/кг DMS0169, либо физиологическим раствором. Каждую неделю определяли артритный индекс для двух задних суставов на мышь и средний артритный индекс и стандартную ошибку среднего для 12 мышей наносили на график относительно времени. Очевидно, что у DMS0169-обработанных животных меньше развивается артрит.

Фиг. 26. Масса тела мышей Tg197/hp55 K1 во время обработки физиологическим раствором и DMS0169. Линия трансгенных мышей, используемая в данном исследовании, представляет собой гибрид Tg197 (сверхэкспрессирующий человеческий TNF α) и hp55 (активирующий человеческий TNFR1, также известный как p55), у которого спонтанно развивается артрит. С шестой до 15 недели двенадцать мышей в каждой группе обрабатывали два раза в неделю либо 10 мг/кг DMS0169, либо физиологическим раствором. Каждую неделю мышей взвешивали, и средние данные наносили на график с "усами", показывающими стандартную ошибку среднего. Из фигуры очевидна, хотя и не является статистически значимой, тенденция к увеличению для DMS0169 по сравнению с животными, обработанными физиологическим раствором.

Фиг. 27. Гистология и артритные индексы для мышей Tg197/hp55 K1 на 15 неделю после обработки физиологическим раствором и DMS0169. Линия трансгенных мышей, используемая в данном исследовании, представляет собой гибрид Tg197 (сверхэкспрессирующий человеческий TNF α) и hp55 (активирующий человеческий TNFR1, также известный как p55), у которого спонтанно развивается артрит. С

шестой недели до 15-й недели двенадцать мышей в каждой группе обрабатывали два раза в неделю либо 10 мг/кг DMS0169, либо физиологическим раствором. На 15 неделю мышей умерщвляли и оценивали как артритный индекс (черные прямоугольники), так и гистологию (светлые прямоугольники) в суставе (Keffer et al. EMBO. J. 10, p4025 (1991)). Рассчитывали данные и стандартные ошибки в каждой группе, состоящей из двенадцати животных. Показано, что различие между группами обработки является статистически значимым (р менее 0,001).

Подробное описание изобретения

В пределах данного описания изобретение было описано со ссылкой на воплощения таким образом, чтобы обеспечить ясное и точное описание. Предполагается и должно быть понятно, что воплощения могут быть по-разному скомбинированы или разделены без отклонения от изобретения.

Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в данной заявке, имеют такое же значение, как это обычно понимается специалистом в данной области (например, в культивировании клеток, молекулярной генетике, химии нуклеиновых кислот, методах гибридизации и биохимии). Стандартные методы используются для молекулярных, генетических и биохимических методов (см. обычно Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2d ed. (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. и Ausubel et al., *Short Protocols in Molecular Biology* (1999) 4th Ed, John Wiley & Sons, Inc., которые включены в данную заявку посредством ссылки) и химических методов.

Единичные вариабельные домены иммуноглобулина (dAbs), описанные в данной заявке, содержат области, определяющие комплементарность (CDR1, CDR2 и CDR3). Положения CDRs и каркасных областей (FR), а также система нумерации были определены Kabat с соавт. (Kabat, E.A. et al, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Government Printing Office (1991)). Аминокислотные последовательности CDRs (CDR1, CDR2, CDR3) V_H и V_L (V_K) dAbs, описанные в данной заявке, очевидны специалисту в данной области на основании хорошо известной системы нумерации аминокислот по Kabat и определении CDRs. Согласно системе нумерации Kabat CDR-H3 тяжелой цепи имеют разную длину, инсерции пронумерованы между остатком H100 и H101 буквами вплоть до K (т.е. H100, H100A ... H100K, H101). Альтернативно, CDRs можно определить с использованием системы Chothia (Chothia et al., (1989) *Conformations of immunoglobulin hypervariable regions*; *Nature* 342, p877-883), согласно AbM или согласно контактному методу (Contact method) следующим образом. См. <http://www.bioinf.org.uk/abs/> для подходящих способов определения CDRs.

Как только каждый остаток был пронумерован, можно затем применять следующие определения CDR ("-" означают такие же номера остатков, как показано для Kabat):

Kabat - наиболее широко используемый метод, основанный на вариабельности последовательности (с использованием нумерации Kabat):

CDR H1: 31-35/35A/35B

CDR H2: 50-65

CDR H3: 95-102

CDR L1: 24-34

CDR L2: 50-56

CDR L3: 89-97

Chothia - основан на положении областей структурных петель (с использованием нумерации Chothia):

CDR H1: 26-32

CDR H2: 52-56

CDRH3: 95-102

CDR L1: 24-34

CDR L2: 50-56

CDR L3: 89-97

AbM - компромисс между Kabat и Chothia (с использованием нумерации Kabat): (с использованием нумерации Chothia):

CDR H1: 26-35/35A/35B

26-35

CDR H2: 50-58

CDR H3: 95-102

CDR L1: 24-34

CDR L2: 50-56

CDR L3: 89-97

Контакт - основан на кристаллических структурах и прогнозировании остатков, контактирующих с антигеном (с использованием нумерации Kabat): (с использованием нумерации Chothia):

CDRH1:30-35/35A/35B

30-35

CDR H2: 47-58

CDR H3: 93-101

CDR L1: 30-36

CDR L2: 46-55

CDR L3: 89-96

Как использовано в данной заявке, термин "антагонист рецептора 1 фактора некроза опухоли (TNFR1)", или "антагонист против TNFR1" или тому подобное относится к агенту (например, молекуле, соединению), который связывает TNFR1 и может ингибировать (т.е. одну или более) функцию TNFR1. Например, антагонист TNFR1 может ингибировать связывание TNF α с TNFR1 и/или ингибировать сигнальную трансдукцию, опосредованную TNFR1. Соответственно, TNFR1-опосредованные процессы и клеточные ответы (например, TNF α -индуцированная гибель клеток в стандартном анализе цитотоксичности L929) можно ингибировать с помощью антагониста TNFR1.

Как использовано в данной заявке, "пептид" относится к примерно 2-50 аминокислотам, которые соединены вместе посредством пептидных связей.

Как использовано в данной заявке, "полипептид" относится к по меньшей мере примерно 50 аминокислотам, которые соединены вместе посредством пептидных связей. Полипептиды, как правило, включают третичную структуру и сворачиваются в функциональные домены.

Как использовано в данной заявке, пептид или полипептид (например, доменное антитело (dAb)), который является "устойчивым к протеазному расщеплению", по существу не расщепляется протеазой при инкубации с указанной протеазой в условиях, подходящих для протеазной активности. Полипептид (например, dAb), по существу, не расщепляется, когда не более чем примерно 25%, не более чем примерно 20%, не более чем примерно 15%, не более чем примерно 14%, не более чем примерно 13%, не более чем примерно 12%, не более чем примерно 11%, не более чем примерно 10%, не более чем примерно 9%, не более чем примерно 8%, не более чем примерно 7%, не более чем примерно 6%, не более чем примерно 5%, не более чем примерно 4%, не более чем примерно 3%, не более чем примерно 2%, не более чем примерно 1% или, по существу, ни один из белков не расщепляется протеазой после инкубации с указанной протеазой в течение примерно одного часа при температуре, подходящей для протеазной активности, например, при 37 или 50°C. Деградацию белка можно оценить с использованием любого подходящего метода, например, с помощью ПААГ-ДСН (электрофорез в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия) или с помощью функционального анализа (например, связывание лиганда), как описано в данной заявке.

Как использовано в данной заявке, термин "дисплейная система" относится к системе, в которой группа полипептидов или пептидов доступна для селекции на основе желаемой характеристики, такой как физическая, химическая или функциональная характеристика. Дисплейная система может представлять собой подходящий репертуар полипептидов или пептидов (например, в растворе, иммобилизованном на подходящем носителе). Дисплейная система также может представлять собой систему, которая использует клеточную систему экспрессии (например, экспрессию библиотеки нуклеиновых кислот, например, в трансформированных, инфицированных, трансфицированных или трансдуцированных клетках, и дисплей кодируемых поли пептидов на поверхности клеток) или бесклеточную систему экспрессии (например, компартментализацию и дисплей с использованием эмульсии). Примерные дисплейные системы связывают кодирующую функцию нуклеиновой кислоты и физические, химические и/или функциональные характеристики полипептида или пептида, кодируемого данной нуклеиновой кислотой. Используя такую дисплейную систему, можно выбрать поли пептиды или пептиды, которые имеют желаемую физическую, химическую и/или функциональную характеристику, и нуклеиновую кислоту, кодирующую выбранный полипептид или пептид, можно легко изолировать или извлечь. Целый ряд дисплейных систем, которые связывают кодирующую функцию нуклеиновой кислоты и физические, химические и/или функциональные характеристики полипептида или пептида, известны в данной области, например, бактериофаговый дисплей (фаговый дисплей, например, фагмидный дисплей), рибосомный дисплей, компартментализация и дисплей с использованием эмульсии, дрожжевой дисплей, пуромициновый дисплей, бактериальный дисплей, дисплей на плазмиде, ковалентный дисплей и тому подобное. (См., например, EP 0436597 (Dyax), патент США № 6172197 (McCafferty et al.), патент США № 6489103 (Griffiths et al.)).

Как использовано в данной заявке, "репертуар" относится к группе полипептидов или пептидов, которые характеризуются разнообразием аминокислотных последовательностей. Отдельные члены репертуара могут иметь общие признаки, такие как общие структурные признаки (например, общую коровую структуру) и/или общие функциональные признаки (например, способность связываться с общим лигандом (например, типичным лигандом или целевым лигандом, TNFR1)).

Как использовано в данной заявке, термин "функциональный" описывает полипептид или пептид, который имеет биологическую активность, такую как специфическая связывающая активность. Напри-

мер, термин "функциональный полипептид" включает антитело или его антиген-связывающий фрагмент, который связывается с целевым антигеном посредством его антиген-связывающего сайта.

Как использовано в данной заявке, "типичный лиганд" относится к лиганду, который связывается со значительной частью (например, по существу, со всеми) функциональных членов заданного репертуара. Типичный лиганд (например, обычный типичный лиганд) может связываться со многими членами заданного репертуара, даже если члены не обладают специфичностью связывания с общим целевым лигандом. В целом, наличие функционального типичного лигандсвязывающего сайта на полипептиде (о чем свидетельствует способность связываться с типичным лигандом) указывает на то, что полипептид правильно свернут и функционален. Подходящие примеры типичных лигандов включают суперантигены, антитела, которые связываются с эпитопом, экспрессирующимся на значительной части функциональных членов репертуара, и тому подобное.

"Суперантиген" представляет собой термин в данной области техники, который относится к типичным лигандам, которые взаимодействуют с членами суперсемейства иммуноглобулинов в сайте, который отличается от целевых лигандсвязывающих сайтов этих белков. Стафилококковые энтеротоксины представляют собой примеры суперантигенов, которые взаимодействуют с Т-клеточными рецепторами. Суперантигены, которые связывают антитела, включают белок G, который связывается с константной областью IgG (Bjorck and Kronvall, J. Immunol., 133:969 (1984)); белок A, который связывается с константной областью IgG и V_H-доменами (Forsgren and Sjoquist, J. Immunol, 97:822 (1966)); и белок L, который связывается с V_L-доменами (Bjorck, J. Immunol, 740:1194 (1988)).

Как использовано в данной заявке, "целевой лиганд" относится к лиганду, который специфически или избирательно связывается полипептидом или пептидом. Например, когда полипептид представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, целевой лиганд может быть любым желаемым антигеном или эпитопом. Связывание с целевым антигеном зависит от функциональности полипептида или пептида.

Как использовано в данной заявке, антитело относится к IgG, IgM, IgA, IgD или IgE или фрагменту (такому как Fab, F(ab')₂, Fv, дисульфидсвязанный Fv, scFv, полиспецифическое антитело в закрытой конформации, дисульфидсвязанный scFv, диатело), независимо от того, происходит ли оно из любого вида, естественно продуцирующего антитело, или создано посредством технологии рекомбинантных ДНК; или выделено из сыворотки, В-клеток, гибридом, трансфектом, дрожжей или бактерий.

Как использовано в данной заявке, "антительный формат", "форматированный" или сходные термины относятся к любой подходящей полипептидной структуре, в которой один или более вариабельных доменов антитела могут быть встроены для того, чтобы придать специфичность связывания с антигеном на уровне структуры. В данной области техники известны различные подходящие антительные форматы, такие как химерные антитела, гуманизированные антитела, человеческие антитела, одноцепочечные антитела, биспецифические антитела, тяжелые цепи антител, легкие цепи антител, гомодимеры и гетеродимеры тяжелых цепей и/или легких цепей антитела, антиген-связывающие фрагменты любого из вышеизложенного (например, Fv-фрагмент (например, одноцепочечный Fv(scFv), дисульфидсвязанный Fv), Fab-фрагмент, Fab'-фрагмент, F(ab')₂-фрагмент), единичный вариабельный домен антитела (например, dAb, V_H, V_{HH}, V_L) и модифицированные варианты любого из вышеизложенных (например, модифицированные посредством ковалентного присоединения полиэтиленгликоля или другого подходящего полимера, или гуманизированный V_{HH}).

Фраза "единичный вариабельный домен иммуноглобулина" относится к вариабельному домену антитела (V_H, V_{HH}, V_L), который специфически связывается с антигеном или эпитопом независимо от других V-областей или доменов. Единичный вариабельный домен иммуноглобулина может присутствовать в формате (например, гомо- или гетеро-мультимера) с другими вариабельными областями или вариабельными доменами, где другие области или домены не требуются для связывания антигена посредством единичного вариабельного домена иммуноглобулина (т.е. где единичный вариабельный домен иммуноглобулина связывает антиген независимо от дополнительных вариабельных доменов). "Доменное антитело" или "dAb" представляет собой то же, что и "единичный вариабельный домен иммуноглобулина", как термин, используемый в данной заявке. "Единичный вариабельный домен иммуноглобулина" представляет собой то же, что и "иммуноглобулиновый единичный вариабельный домен", как термин, используемый в данной заявке. "Единичный вариабельный домен антитела" или "антительный единичный вариабельный домен" представляет собой то же, что и "единичный вариабельный домен иммуноглобулина", как термин, используемый в данной заявке. Единичный вариабельный домен иммуноглобулина представляет собой в одном воплощении человеческий вариабельный домен антитела, но также включает единичные вариабельные домены из другого вида, такие как V_{HH} dAbs грызунов (например, как описано в WO 00/29004, содержание которой включено в данную заявку посредством ссылки во всей своей полноте), акулы-няньки и верблюдовых (Camelid). V_{HH} верблюдовых представляют собой полипептиды единичного вариабельного домена иммуноглобулина, которые происходят из вида, включающего верблюда, ламу, альпака, дромедара и гуанако, которые продуцируют антитела, состоящие из тяжелых цепей, естественно лишенные легких цепей. V_{HH} могут быть гуманизированными.

"Домен" представляет собой свернутую белковую структуру, которая имеет третичную структуру,

не зависящую от остального белка. Как правило, домены отвечают за отдельные функциональные свойства белков и во многих случаях могут быть добавлены, удалены или перенесены на другие белки без потери функции остальной части белка и/или домена. "Единичный переменный домен антитела" представляет собой свернутый полипептидный домен, содержащий последовательности, характерные для переменных доменов антитела. Поэтому он включает переменные домены полного антитела и модифицированные переменные домены, например, в которых одна или более петель были заменены последовательностями, которые не характерны для переменных доменов антитела, или переменные домены антитела, которые были укорочены или содержат N- или C-концевые удлинения, а также свернутые фрагменты переменных доменов, которые сохраняют по меньшей мере связывающую активность и специфичность полноразмерного домена.

Термин "библиотека" относится к смеси гетерогенных полипептидов или нуклеиновых кислот. Библиотека состоит из членов, каждый из которых имеет последовательность единичного полипептида или нуклеиновой кислоты. В этом смысле "библиотека" является синонимом "репертуара". Различия в последовательности между членами библиотеки отвечают за разнообразие, присутствующее в библиотеке. Библиотека может принимать форму простой смеси полипептидов или нуклеиновых кислот или может быть в форме организмов или клеток, например бактерий, вирусов, животных или растительных клеток и тому подобного, трансформированных библиотекой нуклеиновых кислот. В одном воплощении каждый отдельный организм или клетка содержит только один или ограниченное число членов библиотеки. В одном воплощении нуклеиновые кислоты включены в экспрессирующие векторы для того, чтобы обеспечить экспрессию полипептидов, кодируемых нуклеиновыми кислотами. Поэтому в одном аспекте библиотека может принимать форму популяции организмов-хозяев, где каждый организм содержит одну или более копий экспрессирующего вектора, содержащего один член библиотеки в форме нуклеиновой кислоты, которая может быть экспрессирована для получения соответствующего полипептидного члена. Таким образом, популяция организмов-хозяев имеет потенциал для кодирования большого репертуара разнообразных полипептидов.

"Универсальный каркас" представляет собой последовательность каркаса единичного антитела, соответствующую областям антитела, консервативным по последовательности, как определено Kabat ("Sequences of Proteins of Immunological Interest", US Department of Health and Human Services) или соответствующую репертуару или структуре человеческого иммуноглобулина зародышевого пути, как определено Chothia и Lesk, (1987) J. Mol. Biol. 196:910-917. В библиотеках и репертуарах можно использовать единичный каркас или набор таких каркасов, которые, как было обнаружено, обеспечивают получение практически любой связывающей специфичности посредством изменения только гиперпеременных областей.

Используемый в данной заявке термин "доза" относится к количеству лиганда, вводимого субъекту полностью в одно время (однократная доза) или в виде двух или более введений в течение определенного промежутка времени. Например, доза может относиться к количеству лиганда (например, лиганда, содержащего единичный переменный домен иммуноглобулина, который связывается с целевым антигеном), вводимого субъекту в течение одних суток (24 ч) (суточная доза), двух суток, одной недели, двух недель, трех недель или одного или более месяцев (например, посредством единичного введения или посредством двух или более введений). Интервал между дозами может представлять собой любое желаемое количество времени.

Как использовано в данной заявке, "гидродинамический размер" относится к кажущемуся размеру молекулы (например, белковой молекулы, лиганда) на основании диффузии молекулы через водный раствор. Диффузия или движение белка через раствор могут осуществляться для получения кажущегося размера белка, где размер задается "радиусом Стокса" или "гидродинамическим радиусом" белковой частицы. "Гидродинамический размер" белка зависит как от массы, так и от формы (конформации), так что два белка, имеющие одинаковую молекулярную массу, могут иметь разные гидродинамические размеры на основании общей конформации белка.

Как указано в настоящей заявке, термин "конкурирует" означает, что связывание первой мишени с ее когнатным целевым связывающим доменом ингибируется в присутствии второго связывающего домена, который является специфическим для когнатной мишени. Например, связывание может ингибироваться стерически, например, посредством физического блокирования связывающего домена или путем изменения структуры или окружения связывающего домена так образом, чтобы его аффинность или авидность к мишени уменьшалась. См. WO 2006038027 для деталей того, как выполнять ELISA и конкурентные BIAcore эксперименты для определения конкуренции между первым и вторым связывающими доменами.

Расчеты "гомологии" или "идентичности" или "сходства" между двумя последовательностями (данные термины используются взаимозаменяемо в данной заявке) осуществляются следующим образом. Последовательности выравнивают для оптимального сравнения (например, бреши можно вводить в одну или обе первую или вторую аминокислотную или нуклеиновокислотную последовательность для оптимального выравнивания, и негомологичные последовательности можно не учитывать для сравнения). В воплощении длина эталонной последовательности, выровненной для целей сравнения, составляет по

меньшей мере 30%, или по меньшей мере 40%, или по меньшей мере 50%, или по меньшей мере 60%, или по меньшей мере 70, 80, 90, 100% от длины эталонной последовательности. Аминокислотные остатки или нуклеотиды в соответствующих аминокислотных положениях или нуклеотидных положениях затем сравнивают. Если положение в первой последовательности занято тем же аминокислотным остатком или нуклеотидом, что и соответствующее положение во второй последовательности, то молекулы являются идентичными по этому положению (используемая в данной заявке "гомология" аминокислот или нуклеиновых кислот эквивалентна "идентичности" аминокислот или нуклеиновых кислот). Процент идентичности между двумя последовательностями зависит от числа идентичных положений, разделенных последовательностями, с учетом числа брешей и длины каждой бреши, которые необходимо вводить для оптимального выравнивания этих двух последовательностей. Выравнивания и гомологию, сходство или идентичность аминокислотных и нуклеотидных последовательностей, как определено в данной заявке, можно получить или определить с использованием алгоритма BLAST 2 Sequences, используя параметры по умолчанию (Tatusova, T. A. et al., *FEMS Microbiol Lett*, 174:187-188 (1999)).

В одном аспекте в изобретении предложен единичный вариабельный домен иммуноглобулина против рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55), содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95, 96, 97, 98 или 99% идентична аминокислотной последовательности DOM1h-574-72, DOM1h-574-109, DOM1h-574-138, DOM1h-574-156, DOM1h-574-162 или DOM1h-574-180. В одном воплощении единичный вариабельный домен представляет собой DOM1 h-574-72, DOM1h-574-109, DOM1h-574-138, DOM1h-574-156, DOM1h-574-162, DOM1h-574-180, DOM1h-574-7, DOM1h-574-8, DOM1h-574-10, DOM1h-574-12, DOM1h-574-13, DOM1h-574-14, DOM1h-574-15, DOM1h-574-16, DOM1h-574-17, DOM1h-574-18 или DOM1h-574-19. В одном воплощении вариабельный домен согласно этому аспекту может иметь один или более признаков любого из других аспектов изобретения, и описание настоящего текста следует интерпретировать для обеспечения возможности комбинирования таких признаков, например, для включения в формулу изобретения в данной заявке.

В одном аспекте в изобретении предложен единичный вариабельный домен иммуноглобулина против рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55), содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95, 96, 97, 98 или 99% идентична аминокислотной последовательности DOM1h-510, DOM1h-543 или DOM1h-549. В одном воплощении единичный вариабельный домен представляет собой DOM1h-510, DOM1h-543 или DOM1h-549. В одном воплощении вариабельный домен согласно этому аспекту может иметь один или более признаков любого из других аспектов изобретения, и описание настоящего текста следует интерпретировать для обеспечения возможности комбинирования таких признаков, например, для включения в формулу изобретения в данной заявке.

В одном аспекте в изобретении предложен единичный вариабельный домен иммуноглобулина против рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55), где единичный вариабельный домен представляет собой мутант DOM1h-574-14, содержащий одну или более следующих мутаций (нумерация в соответствии с Kabat):

- положение 30 соответствует L или F,
- положение 52 соответствует A или T,
- положение 52a соответствует D или E,
- положение 54 соответствует A или R,
- положение 57 соответствует R, K или A,
- положение 60 соответствует D, S, T или K,
- положение 61 соответствует E, H или G,
- положение 62 соответствует A или T,
- положение 100 соответствует R, G, N, K, Q, V, A, D, S или V и
- положение 101 соответствует A, Q, N, E, V, H или K.

В одном воплощении этого аспекта мутантная аминокислотная последовательность по меньшей мере на 98 или 99% идентична аминокислотной последовательности DOM1h-574. В одном воплощении мутантная аминокислотная последовательность идентична или по меньшей мере на 98 или 99% идентична аминокислотной последовательности DOM1h-574-14. В одном воплощении вариабельный домен согласно этому аспекту может иметь один или более признаков любого из других аспектов изобретения и описание настоящего текста следует интерпретировать для обеспечения возможности комбинирования таких признаков, например, для включения в формулу изобретения в данной заявке.

В одном аспекте в изобретении предложен единичный вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина против рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55), содержащий валин в положении 101 (нумерация в соответствии с Kabat). Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что V101 часто ассоциирован с высокой KD (константа диссоциации) для связывания TNFR1 (например, TNFR1 человека). В одном воплощении вариабельный домен согласно этому аспекту может иметь один или более признаков любого из других аспектов изобретения, и описание настоящего текста следует интерпретировать для обеспечения возможности комбинирования таких признаков, например, для включения в формулу изобретения в данной заявке.

В одном аспекте в изобретении предложен иммуноглобулин тяжелой цепи против рецептора TNF α 1 типа 1 типа (TNFR1; p55), содержащий валин в положении единичного варибельного домена 101 (нумерация в соответствии с Kabat). Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что V101 часто ассоциирован с протеолитической стабильностью. Более подробную информацию о протеолитической стабильности и протеолитически стабильных единичных варибельных доменах иммуноглобулинов можно найти в WO 2008149144 и WO 2008149148, описания которых включены в данную заявку посредством ссылки во всей своей полноте, в частности, для обеспечения тестов для определения устойчивости к протеазе варибельных доменов и других лигандов, антагонистов и связывающих доменов против TNFR1. В одном воплощении варибельный домен согласно этому аспекту может иметь один или более признаков любого из других аспектов изобретения и описание настоящего текста следует интерпретировать для обеспечения возможности комбинирования таких признаков, например, для включения в формулу изобретения в данной заявке.

В одном воплощении единичный варибельный домен согласно любому аспекту содержит один или более из 30G, 44D, 45P, 55D, 56R, 94I и 98R, где нумерация находится в соответствии с Kabat. В одном воплощении варибельный домен содержит 45P, 55D, 56R, 94I и 98R, где нумерация находится в соответствии с Kabat. В одном воплощении варибельный домен содержит 55D, 56R, 94I и 98R, где нумерация находится в соответствии с Kabat. В одном воплощении варибельный домен содержит 55D, 94I и 98R, где нумерация находится в соответствии с Kabat. В одном воплощении варибельный домен содержит 45P, 55D, 94I и 98R, где нумерация находится в соответствии с Kabat. В одном воплощении варибельный домен содержит 30G, 44D, 55D, 94I и 98R, где нумерация находится в соответствии с Kabat.

В одном аспекте в изобретении предложен единичный варибельный домен иммуноглобулина против рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55), который содержит один или более из 30G, 44D, 45P, 55D, 56R, 94I и 98R, где нумерация находится в соответствии с Kabat, где аминокислотная последовательность единичного варибельного домена иным образом идентична аминокислотной последовательности DOM1h-574. В одном воплощении варибельный домен предложен для связывания TNFR1 человека, мыши или яванского макака. В одном воплощении варибельный домен содержит 45P, 55D, 56R, 94I и 98R, где нумерация находится в соответствии с Kabat. В одном воплощении варибельный домен содержит 55D, 56R, 94I и 98R, где нумерация находится в соответствии с Kabat. В одном воплощении варибельный домен содержит 55D, 94I и 98R, где нумерация находится в соответствии с Kabat. В одном воплощении варибельный домен содержит 45P, 55D, 94I и 98R, где нумерация находится в соответствии с Kabat. В одном воплощении варибельный домен содержит 30G, 44D, 55D, 94I и 98R, где нумерация находится в соответствии с Kabat.

В одном аспекте в изобретении предложен единичный варибельный домен иммуноглобулина против рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55), который содержит аминокислотную последовательность, которая идентична или по меньшей мере на 95, 96, 97, 98 или 99% идентична аминокислотной последовательности DOM1 h-574-72, DOM1h-574-156, DOM1h-574-109, DOM1h-574-132, DOM1h-574-135, DOM1h-574-138, DOM1h-574-162 или DOM1h-574-180. В этом аспекте предложены варибельные домены, которые являются эффективными нейтрализаторами TNFR1 (например, по меньшей мере человеческого TNFR1) в клеточном анализе, например, в стандартном анализе MRC5, как определено посредством ингибирования TNF-альфа-индуцированной секреции IL-8; или в стандартном анализе L929, как определено посредством ингибирования TNF-альфа-индуцированной цитотоксичности; в стандартном анализе KI яванского макака, как определено посредством ингибирования TNF-альфа-индуцированной секреции IL-8. Детали стандартных анализов антагонистов TNFR1 известны в данной области, например, в WO 2006038027, WO 2008149144 и WO 2008149148. Подробная информация представлена также в экспериментальном разделе ниже. В одном воплощении в изобретении предложен единичный варибельный домен иммуноглобулина против рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55), который содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95, 96, 97, 98 или 99% идентична аминокислотной последовательности любого из варибельных доменов DOM1h, приведенных в табл. 11 ниже, за исключением DOM1h-574. В одном воплощении в изобретении предложен единичный варибельный домен иммуноглобулина против рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55), который содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95, 96, 97, 98 или 99% идентична аминокислотной последовательности любого из DOM1h-574-89 - DOM1h-574-179.

В одном аспекте в изобретении предложен единичный варибельный домен иммуноглобулина против рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55), который содержит аминокислотную последовательность, которая идентична или по меньшей мере на 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентична аминокислотной последовательности DOM1h-574-109, DOM1h-574-93, DOM1h-574-123, DOM1h-574-125, DOM1h-574-126 или DOM1h-574-129, DOM1h-574-133, DOM1h-574-137 или DOM1h-574-160. В этом аспекте предложены варибельные домены, которые протеолитически стабильны. Ссылка сделана на сказанное выше о протеазной стабильности.

В одном аспекте в изобретении предложен единичный варибельный домен иммуноглобулина против рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55), который содержит аминокислотную последовательность, ко-

торая идентична или по меньшей мере на 95, 96, 97, 98 или 99% идентична аминокислотной последовательности DOM1h-574-72, DOM1h-574-109, DOM1h-574-125, DOM1h-574-126, DOM1h-574-133, DOM1h-574-135 или DOM1h-574-138, DOM1h-574-139, DOM1h-574-155, DOM1h-574-156, DOM1h-574-162 или DOM1h-574-180. В этом аспекте предложены вариабельные домены, которые связывают человеческий TNFR1 с высокой аффинностью и возможно также демонстрируют желаемую аффинность в отношении мышиного TNFR1.

Единичный вариабельный домен представляет собой, например, неконкурентный ингибитор TNFR1. В одном воплощении единичный вариабельный домен против TNFR1 из любого аспекта изобретения связывает TNFR1 (например, человеческий TNFR1), но не (или по существу не) конкурирует или ингибирует связывание TNF-альфа с TNFR1 (например, в стандартном анализе связывания рецептора). В этом воплощении в одном примере вариабельный домен специфически связывается с доменом 1 TNFR1, например человеческого TNFR1. В этом воплощении в одном примере вариабельный домен специфически связывается с PLAD TNFR1, например человеческого TNFR1.

В одном воплощении единичный вариабельный домен против TNFR1 из любого аспекта изобретения содержит сайт связывания, который специфически связывает:

(1) человеческий TNFR1 с константой диссоциации (KD) (или примерно) 500 пМ или менее, 400 пМ или менее, 350 пМ или менее, 300 пМ или менее, 250 пМ или менее, 200 пМ или менее, или 150 пМ или менее, как определено методом поверхностного плазмонного резонанса; или

(2) TNFR1 примата, не являющегося человеком (например, TNFR1 яванского макака, макака-резуса или бабуина), с константой диссоциации (KD) (или примерно) 500 пМ или менее, 400 пМ или менее, 350 пМ или менее, 300 пМ или менее, 250 пМ или менее, 200 пМ или менее, или 150 пМ или менее, как определено методом поверхностного плазмонного резонанса; или

(3) мышиный TNFR1 с константой диссоциации (KD) (или примерно) 7 нМ или менее, 6 нМ или менее, 5 нМ или менее, 4 нМ или менее, 3 нМ или менее, 2 нМ или менее или 1 нМ или менее, как определено методом поверхностного плазмонного резонанса. В одном примере вариабельный домен специфически связывает согласно (1) и (2); (1) и (3); (1), (2) и (3) или (2) и (3).

В одном воплощении единичный вариабельный домен из любого аспекта изобретения содержит сайт связывания, который специфически связывает:

(а) человеческий TNFR1 с константой скорости диссоциации (K_{off}) (или примерно) $2 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ или менее, или $1 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ или менее, или $1 \times 10^{-5} \text{ с}^{-1}$ или менее, как определено методом поверхностного плазмонного резонанса.

(б) TNFR1 примата, не являющегося человеком (например, TNFR1 яванского макака, макака-резуса или бабуина), с константой скорости диссоциации (K_{off}) (или примерно) $2 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ или менее, $1 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ или менее, или $1 \times 10^{-5} \text{ с}^{-1}$ или менее, как определено методом поверхностного плазмонного резонанса; или

(в) мышиный TNFR1 с константой скорости диссоциации (K_{off}) (или примерно) $1 \times 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ или менее, или $1 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ или менее, как определено методом поверхностного плазмонного резонанса. В одном примере вариабельный домен специфически связывает согласно (а) и (б); (а) и (в); (а), (б) и (в) или (б) и (в).

В одном воплощении единичный вариабельный домен из любого аспекта изобретения содержит сайт связывания, который специфически связывает:

(а) человеческий TNFR1 с константой скорости ассоциации (K_{on}) (или примерно) $5 \times 10^4 \text{ М}^{-1} \text{ с}^{-1}$ или более, $1 \times 10^5 \text{ М}^{-1} \text{ с}^{-1}$ или более, $2 \times 10^5 \text{ М}^{-1} \text{ с}^{-1}$ или более, $3 \times 10^5 \text{ М}^{-1} \text{ с}^{-1}$ или более, $4 \times 10^5 \text{ М}^{-1} \text{ с}^{-1}$ или более, или $5 \times 10^5 \text{ М}^{-1} \text{ с}^{-1}$ или более, как определено методом поверхностного плазмонного резонанса;

(б) TNFR1 примата, не являющегося человеком (например, TNFR1 яванского макака, макака-резуса или бабуина), с константой скорости ассоциации (K_{on}) (или примерно) $5 \times 10^4 \text{ М}^{-1} \text{ с}^{-1}$ или более, $1 \times 10^5 \text{ М}^{-1} \text{ с}^{-1}$ или более, $2 \times 10^5 \text{ М}^{-1} \text{ с}^{-1}$ или более, $3 \times 10^5 \text{ М}^{-1} \text{ с}^{-1}$ или более, $4 \times 10^5 \text{ М}^{-1} \text{ с}^{-1}$ или более, или $5 \times 10^5 \text{ М}^{-1} \text{ с}^{-1}$ или более, как определено методом поверхностного плазмонного резонанса; или

(в) мышиный TNFR1 с константой скорости ассоциации (K_{on}) (или примерно) $0,5 \times 10^5 \text{ М}^{-1} \text{ с}^{-1}$ или более, $1 \times 10^5 \text{ М}^{-1} \text{ с}^{-1}$ или более, или $2 \times 10^5 \text{ М}^{-1} \text{ с}^{-1}$ или более, как определено методом поверхностного плазмонного резонанса. В одном примере вариабельный домен специфически связывает согласно (а) и (б); (а) и (в); (а), (б) и (в) или (б) и (в).

В одном воплощении единичный вариабельный домен из любого аспекта изобретения специфически связывает TNFR1 человека, яванского макака и возможно собаки. Специфическое связывание характеризуется константой диссоциации KD 10 мкмоль или менее, возможно 1 мкмоль или менее. Специфическое связывание антигенсвязывающего белка с антигеном или эпитопом можно определить с помощью подходящего анализа, включая, например, анализ Скэтчарда и/или анализы конкурентного связывания, такие как радиоиммунологические анализы (RIA), иммуноферментные анализы, такие как ELISA, и конкурентные "сэндвич"-анализы и его различные варианты. В одном примере вариабельный домен также специфически связывается с мышиным TNFR1.

В одном воплощении любого аспекта изобретения единичный вариабельный домен ингибирует связывание TNFR1 человека, яванского макака и возможно собаки с DOM1h-574-72, DOM1h-574-109,

DOM1h-574-138, DOM1h-574-156, DOM1h-574-162 или DOM1h-574-180, например, в стандартном клеточном анализе (например, как описано в данной заявке или в WO 2006038027, WO 2008149144 или WO 2008149148). В воплощении любого аспекта изобретения единичный вариабельный домен ингибирует связывание TNFR1 человека, мыши, яванского макака и возможно собаки с DOM1 h-574-72, DOM1h-574-109, DOM1h-574-138, DOM1h-574-156, DOM1h-574-162 или DOM1h-574-180, например, в стандартном анализе связывания рецептора (например, как описано в данной заявке или в WO 2006038027, WO 2008149144 или WO 2008149148). В примере "ингибирует" в этих воплощениях означает, что ингибирование может быть полным (100%-ное ингибирование) или значительным (по меньшей мере 90, 95, 98 или 99%).

В одном воплощении любого аспекта изобретения единичный вариабельный, антагонист, лиганд или полипептид против TNFR1 нейтрализует TNFR1 (например, человеческий TNFR1) с ND50 (средняя нейтрализующая доза) (или примерно) 5, 4, 3, 2 или 1 нМ или менее в стандартном анализе MRC5, как определено посредством ингибирования TNF-альфа-индуцированной секреции IL-8.

В одном воплощении любого аспекта изобретения единичный вариабельный, антагонист, лиганд или полипептид против TNFR1 нейтрализует TNFR1 (например, мышинный TNFR1) с ND50 150, 100, 50, 40, 30 или 20 нМ или менее; или от (примерно) 150 до 10 нМ; или от (примерно) 150 до 20 нМ; или от (примерно) 110 до 10 нМ; или от (примерно) 110 до 20 нМ в стандартном анализе L929, как определено посредством ингибирования TNF-альфа-индуцированной цитотоксичности.

В одном воплощении любого аспекта изобретения единичный вариабельный, антагонист, лиганд или полипептид против TNFR1 нейтрализует TNFR1 (например, TNFR1 яванского макака) с ND50 5, 4, 3, 2 или 1 нМ или менее; или (примерно) от 5 до (примерно) 1 нМ в стандартном анализе KI яванского макака, как определено посредством ингибирования TNF-альфа-индуцированной секреции IL-8.

В одном воплощении любого аспекта изобретения единичный вариабельный домен содержит концевой, возможно С-концевой остаток цистеина. Например, остаток цистеина можно использовать для присоединения ПЭГ к вариабельному домену, например, с использованием малеимидной связи (см., например, WO 04081026). В воплощении любого аспекта изобретения единичный вариабельный домен связан с полиалкиленгликолевой группировкой, возможно полиэтиленгликолевой группировкой. См., например, WO 04081026 для подходящих ПЭГ группировок и методов и тестов конъюгации. Эти описания включены в данную заявку с целью обеспечения описания, например, конкретных полиэтиленгликолей, подлежащих включению в формулу изобретения ниже.

В одном аспекте в изобретении предложен единичный вариабельный домен иммуноглобулина против рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55), содержащий аминокислотную последовательность, которая идентична аминокислотной последовательности, выбранной из аминокислотной последовательности DOM1h-574-72, DOM1h-574-109, DOM1h-574-138, DOM1h-574-156, DOM1h-574-162 и DOM1h-574-180, или отличается от выбранной аминокислотной последовательности не более чем 25, 20, 15, 10 или 5 аминокислотными положениями и имеет последовательность CDR1 (область, определяющая комплементарность), которая идентична или по меньшей мере на 50, 60, 70, 80, 90, 95 или 98% идентична последовательности CDR1 из выбранной аминокислотной последовательности. В одном воплощении единичный вариабельный домен иммуноглобулина содержит последовательность CDR3, которая идентична или по меньшей мере на 50, 60, 70, 80, 90, 95 или 98% идентична последовательности CDR3 из выбранной аминокислотной последовательности.

В одном аспекте в изобретении предложен единичный вариабельный домен иммуноглобулина против рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55), который содержит аминокислотную последовательность, которая идентична аминокислотной последовательности, выбранной из аминокислотной последовательности DOM1h-574-72, DOM1h-574-109, DOM1h-574-138, DOM1h-574-156, DOM1h-574-162 и DOM1h-574-180, или отличается от выбранной аминокислотной последовательности не более чем 25, 20, 15, 10 или 5 аминокислотными положениями и имеет последовательность CDR2, которая идентична или по меньшей мере на 50, 60, 70, 80, 90, 95 или 98% идентична последовательности CDR2 из выбранной аминокислотной последовательности. В одном воплощении единичный вариабельный домен иммуноглобулина содержит последовательность CDR2, которая идентична или по меньшей мере на 50, 60, 70, 80, 90, 95 или 98% идентична последовательности CDR2 из выбранной аминокислотной последовательности. Дополнительно или альтернативно, в одном воплощении единичный вариабельный домен иммуноглобулина содержит последовательность CDR3, которая идентична или по меньшей мере на 50, 60, 70, 80, 90, 95 или 98% идентична последовательности CDR3 из выбранной аминокислотной последовательности. Дополнительно или альтернативно, в одном воплощении единичный вариабельный домен иммуноглобулина содержит последовательность CDR1, которая идентична или по меньшей мере на 50, 60, 70, 80, 90, 95 или 98% идентична последовательности CDR1 из выбранной аминокислотной последовательности.

В одном аспекте в изобретении предложен единичный вариабельный домен иммуноглобулина против рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55), содержащий аминокислотную последовательность, которая идентична аминокислотной последовательности, выбранной из аминокислотной последовательности DOM1 h-574-72, DOM1h-574-109, DOM1h-574-138, DOM1h-574-156, DOM1h-574-162 и DOM1h-574-180,

или отличается от выбранной аминокислотной последовательности не более чем 25, 20, 15, 10 или 5 аминокислотными положениями и имеет последовательность CDR3, которая идентична или по меньшей мере на 50, 60, 70, 80, 90, 95 или 98% идентична последовательности CDR3 из выбранной аминокислотной последовательности. В одном аспекте в изобретении предложен протеазоустойчивый единичный вариабельный домен иммуноглобулина против рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55), где единичный вариабельный домен устойчив к протеазе при инкубации с

(1) концентрацией (с) по меньшей мере 10 мкг/мл протеазы при 37°C в течение периода времени (t) по меньшей мере один час; или

(2) концентрацией (с') по меньшей мере 40 мкг/мл протеазы при 30°C в течение периода времени (t) по меньшей мере один час,

где вариабельный домен содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентична аминокислотной последовательности DOM1h-574-126 или DOM1h-574-133 и возможно содержит валин в положении 101 (нумерация Kabat). В другом аспекте в изобретении предложен протеазоустойчивый единичный вариабельный домен иммуноглобулина против рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55), где единичный вариабельный домен устойчив к протеазе при инкубации с:

(1) концентрацией (с) по меньшей мере 10 мкг/мл протеазы при 37°C в течение периода времени (t) по меньшей мере один час; или

(2) концентрацией (с') по меньшей мере 40 мкг/мл протеазы при 30°C в течение периода времени (t) по меньшей мере один час,

где вариабельный домен содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентична аминокислотной последовательности DOM1h-574, DOM1h-574-93, DOM1h-574-123, DOM1h-574-125, DOM1h-574-126, DOM1h-574-129, DOM1h-574-133, DOM1h-574-137 или DOM1h-574-160 и возможно содержит валин в положении 101 (нумерация Kabat).

В одном воплощении этих аспектов протеазоустойчивый вариабельный домен против TNFR1 представляет собой неконкурентный вариабельный домен (т.е. он (по существу) не ингибирует связывание TNF-альфа с TNFR1). См. обсуждение неконкурентных вариабельных доменов выше, которое также распространяется на эти воплощения.

В одном воплощении этих аспектов концентрация (с или с') составляет по меньшей мере 100 или 1000 мкг/мл протеазы. В одном воплощении время (t) составляет один, три или 24 ч или всю ночь. В одном примере вариабельный домен устойчив при условиях (1), и концентрация (с) составляет 10 или 100 мкг/мл протеазы и время (t) составляет 1 ч. В одном примере вариабельный домен устойчив при условиях (2), и концентрация (с') составляет 40 мкг/мл протеазы и время (t) составляет 3 ч. В одном воплощении протеаза выбрана из трипсина, эластазы, лейкозима и панкреатина. В одном воплощении протеаза представляет собой трипсин. В одном воплощении вариабельный домен устойчив к трипсину и по меньшей мере одной другой протеазе, выбранной из эластазы, лейкозима и панкреатина. В одном воплощении вариабельный домен специфически связывается с TNFR1 после инкубации при условиях (1) или (2). В одном воплощении вариабельный домен имеет OD₄₅₀, считываемую в ELISA, по меньшей мере 0,404 после инкубации при условии (1) или (2). В одном воплощении вариабельный домен специфически связывается с белком А или белком L после инкубации при условии (1) или (2). В одном воплощении вариабельный домен демонстрирует по существу одну полосу в гель-электрофорезе после инкубации при условии (1) или (2). В одном воплощении единичный вариабельный домен имеет Т.пл. (температура плавления) по меньшей мере 50°C. Подробную информацию, связанную с устойчивостью к протеазам, можно найти в WO 2008149144 и WO 2008149148.

В одном аспекте изобретение относится к полипептиду, содержащему единичный вариабельный домен иммуноглобулина по настоящему изобретению и эффекторную группу или константный домен антитела, возможно Fc-область антитела, где возможно N-конец Fc связан (возможно непосредственно связан) с С-концом вариабельного домена. Любую "эффекторную группу", как описано в WO 04058820, можно использовать в этом аспекте настоящего изобретения, и описание эффекторных групп в WO 04058820 и способы их связывания с вариабельными доменами, описанными в этой публикации, непосредственно включены в данное описание посредством ссылки для обеспечения описания, которое можно использовать, например, в пунктах формулы изобретения данной заявки. В одном воплощении полипептид содержит Fc слияние с DOM1h-574-16 или DOM1h-574-72.

В одном аспекте изобретение относится к полиспецифическому лиганду, содержащему единичный вариабельный домен иммуноглобулина по настоящему изобретению и возможно по меньшей мере один единичный вариабельный домен иммуноглобулина, который специфически связывается с сывороточным альбумином (SA). Неожиданно авторы изобретения обнаружили, что слияние единичного вариабельного домена против TNFR1 согласно изобретению с единичным вариабельным доменом против SA обеспечивает преимущество в увеличенном периоде полувыведения (больше, чем для только одного мономера dAb против TNFR1), а также дополнительное преимущество улучшения аффинности (KD) в отношении

связывания TNFR1. Это наблюдение не было описано раньше в уровне техники. В связи с этим в изобретении предложен полиспецифический лиганд, содержащий единичный вариабельный домен иммуноглобулина против TNFR1 по изобретению и единичный вариабельный домен иммуноглобулина против SA (например, против человеческого SA) для создания лиганда, имеющего более продолжительный период полувыведения и более низкую KD для связывания TNFR1 (например, связывания человеческого TNFR1), чем единичный вариабельный домен иммуноглобулина против TNFR1, когда он предложен в виде мономера вариабельного домена (т.е. когда вариабельный домен против TNFR1 не форматирован, например, не ПЭГилирован или слит с константной областью антитела, такой как Fc-область, и не слит с любым другим доменом). В одном воплощении полиспецифический лиганд связывает TNFR1 (например, человеческий TNFR1) с KD, которая по меньшей мере в два раза ниже, чем KD мономера TNFR1. Дополнительно или альтернативно, в одном воплощении полиспецифический лиганд имеет период полувыведения, который по меньшей мере в 5, 10, 20, 30, 40, 50 или 100 раз больше, чем для мономера. Дополнительно или альтернативно, в одном воплощении полиспецифический лиганд имеет конечный период полувыведения по меньшей мере 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 суток у человека (например, как определено эмпирически у людей-добровольцев или как рассчитано с использованием стандартных способов, знакомых специалисту, путем экстраполяции периода полувыведения лиганда в животной системе, например у мыши, собаки и/или примата, не являющегося человеком (например, яванский макак, бабуин, макак-резус)), например, когда домен против SA перекрестно реагирует с человеческим SA и SA животного.

В одном воплощении полиспецифических лигандов по изобретению лиганд представляет собой антагонист TNFR1 (например человеческого TNFR1), возможно TNFR1-опосредованной трансдукции сигнала.

В одном воплощении в настоящем изобретении предложены вариабельный домен, полиспецифический лиганд или антагонист в соответствии с изобретением, который имеет период полувыведения $t_{1/2}$ в диапазоне (или примерно) 2,5 ч или более. В одном воплощении нижний предел диапазона составляет (или составляет примерно) 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11 или 12 ч. Дополнительно или альтернативно, период полувыведения $t_{1/2}$ составляет (или составляет примерно) вплоть до и включая 21 или 25 суток. В одном воплощении верхний предел диапазона составляет (или составляет примерно) 12, 24 ч, 2, 3, 5, 10, 15, 19, 20, 21 или 22 сут. Например, вариабельный домен или антагонист в соответствии с изобретением имеет период полувыведения $t_{1/2}$ в диапазоне от 12 до 60 ч (или от примерно 12 до примерно 60 ч). В другом воплощении он будет находиться в диапазоне от 12 до 48 ч (или от примерно 12 до примерно 48 ч). Еще в другом воплощении он будет находиться в диапазоне от 12 до 26 ч (или от примерно 12 до примерно 26 ч).

В качестве альтернативы использованию двухкомпарментного моделирования, специалист обычно знаком с использованием некомпартментного моделирования, которое можно использовать для определения конечных периодов полувыведения (в этой связи термин "конечный период полувыведения", используемый в данной заявке, означает конечный период полувыведения, определенный с использованием некомпартментного моделирования). Пакет аналитических программ WinNonlin, например версию 5.1 (доступную от Pharsight Corp., Mountain View, CA94040, США), можно использовать, например, для моделирования кривой таким образом. В этом случае в одном воплощении единичный вариабельный домен, полиспецифический лиганд или антагонист имеет конечный период полувыведения по меньшей мере (или по меньшей мере примерно) 8, 10, 12, 15, 28, 20 ч, 1, 2, 3, 7, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 сут. В одном воплощении верхний предел диапазона составляет (или составляет примерно) 24, 48, 60 или 72 или 120 ч. Например, конечный период полувыведения составляет (или составляет примерно) от 8 до 60 ч или от 8 до 48 ч или от 12 до 120 ч, например у человека.

Дополнительно или альтернативно к вышеупомянутому критерию вариабельный домен или антагонист в соответствии с изобретением имеет значение AUC (площадь под кривой) в диапазоне (или примерно) 1 мг·мин/мл или более. В одном воплощении нижний предел диапазона составляет (или составляет примерно) 5, 10, 15, 20, 30, 100, 200 или 300 мг·мин/мл. Дополнительно или альтернативно, вариабельный домен, полиспецифический лиганд или антагонист в соответствии с изобретением имеет AUC в диапазоне (или примерно) вплоть до 600 мг·мин/мл. В одном воплощении верхний предел диапазона составляет (или составляет примерно) 500, 400, 300, 200, 150, 100, 75 или 50 мг·мин/мл. Преимущественно вариабельный домен или антагонист будет иметь AUC в (или примерно в) диапазоне, выбранном из группы, состоящей из следующих значений: от 15 до 150 мг·мин/мл, от 15 до 100 мг·мин/мл, от 15 до 75 мг·мин/мл и от 15 до 50 мг·мин/мл.

Один или более из t-альфа, t-бета и конечных периодов полувыведения, а также значения AUC, приведенные в данной заявке, можно получить у человека и/или животного (например, мыши или примата, не являющегося человеком, например, бабуина, резуса, яванского макака) путем предложения одного или более единичных вариабельных доменов против TNFR1 (или других связывающих группировок, определенных в данной заявке), связанных либо с ПЭГ, либо с единичным вариабельным доменом (или связывающей группировкой), который специфически связан с сывороточным альбумином, напри-

мер, мышинным и/или человеческим сывороточным альбумином (SA). Размер ПЭГ может составлять (или может составлять примерно) по меньшей мере 20 кДа, например 30, 40, 50, 60, 70 или 80 кДа. В одном воплощении ПЭГ представляет собой 40 кДа, например, 2×20 кДа ПЭГ. В одном воплощении для получения t-альфа, t-бета и конечных периодов полувыведения или AUC, упомянутых в данной заявке, предложен антагонист, содержащий единичный вариабельный домен иммуноглобулина против TNFR1, связанный с единичным вариабельным доменом иммуноглобулина против SA. В одном воплощении ПЭГ представляет собой 40 кДа, например, 2×20 кДа ПЭГ. Например, антагонист содержит только один такой вариабельный домен против TNFR1, например один такой домен, связанный только с одним вариабельным доменом против SA. В одном воплощении для получения t-альфа, t-бета и конечных периодов полувыведения или AUC, упомянутых в данной заявке, предложен антагонист, содержащий единичный вариабельный домен иммуноглобулина против TNFR1, связанный с ПЭГ, например, 40-80 кДа ПЭГ, например, 40 кДа ПЭГ. Например, антагонист содержит только один такой вариабельный домен против TNFR1, например один такой домен, связанный с 40 кДа ПЭГ.

В одном воплощении полиспецифического лиганда по изобретению лиганд содержит единичный вариабельный домен против SA (например, HSA), который содержит аминокислотную последовательность, которая идентична или по меньшей мере на 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентична последовательности DOM7h-11, DOM7h-11-3, DOM7h-11-12, DOM7h-11-15, DOM7h-14, DOM7h-14-10, DOM7h-14-18 или DOM7m-16. Альтернативно или дополнительно, в воплощении полиспецифический лиганд содержит линкер, предложенный между единичным вариабельным доменом против TNFR1 и единичным вариабельным доменом против SA и содержащий аминокислотную последовательность AST, возможно ASTSGPS. Альтернативно линкер представляет собой $AS(G_4S)_n$, где n равно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8, например $AS(G_4S)_3$. Например, лиганд содержит (с N- к C-концу) DOM1h-574-16-AST-DOM7h-11; или DOM1h-574-72-ASTSGPS-DOM7m-16; или DOM1h-574-72-ASTSGPS-DOM7h-11-12.

В одном аспекте в изобретении предложен полиспецифический лиганд, содержащий (1) единичный вариабельный домен иммуноглобулина против рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55), который содержит аминокислотную последовательность, которая идентична или по меньшей мере на 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентична аминокислотной последовательности DOM1h-574-156, (2) по меньшей мере один единичный вариабельный домен иммуноглобулина против сывороточного альбумина (SA), который специфически связывает SA, где единичный вариабельный домен против SA содержит аминокислотную последовательность, которая идентична или по меньшей мере на 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентична последовательности DOM7h-11-3, и (3) возможно, где линкер предложен между единичным вариабельным доменом против TNFR1 и единичным вариабельным доменом против SA, содержащий аминокислотную последовательность AST, возможно ASTSGPS. Альтернативно, линкер представляет собой $AS(G_4S)_n$, где n равно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8, например $AS(G_4S)_3$. Например, лиганд содержит DOM1h-574-156 и DOM7h-11-3, возможно связанные с помощью AST или ASTSGPS. Альтернативно, линкер представляет собой $AS(G_4S)_n$, где n равно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8, например $AS(G_4S)_3$. В этом примере или аспекте лиганд возможно адаптирован для введения пациенту внутрисосудисто, подкожно, внутримышечно, внутривенно или посредством ингаляции. В одном примере лиганд предложен в виде сухой порошковой или лиофилизированной композиции (которую возможно смешивают с растворителем перед введением). В одном аспекте в изобретении предложен полиспецифический лиганд, содержащий (1) единичный вариабельный домен иммуноглобулина против рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55), который содержит аминокислотную последовательность, которая идентична или по меньшей мере на 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентична аминокислотной последовательности DOM1h-574-156, (2) по меньшей мере один единичный вариабельный домен иммуноглобулина против сывороточного альбумина (SA), который специфически связывает SA, где единичный вариабельный домен против SA содержит аминокислотную последовательность, которая идентична или по меньшей мере на 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентична последовательности DOM7h-14-10, и (3) возможно, где линкер предложен между единичным вариабельным доменом против TNFR1 и единичным вариабельным доменом против SA, содержащий аминокислотную последовательность AST, возможно ASTSGPS. Альтернативно, линкер представляет собой $AS(G_4S)_n$, где n равно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8, например $AS(G_4S)_3$. Например, лиганд содержит DOM1h-574-156 и DOM7h-14-10, возможно, соединенный с помощью AST или ASTSGPS. Альтернативно, линкер представляет собой $AS(G_4S)_n$, где n равно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8, например $AS(G_4S)_3$. В этом примере или аспекте лиганд возможно адаптирован для введения пациенту внутрисосудисто, подкожно, внутримышечно, внутривенно или посредством ингаляции. В одном примере лиганд предложен в виде сухой порошковой или лиофилизированной композиции (которую возможно смешивают с растворителем перед введением).

В изобретении предложен антагонист TNFR1, содержащий единичный вариабельный домен, полипептид или полиспецифический лиганд из любого аспекта или воплощения изобретения. Например, антагонист или вариабельный домен по изобретению является моновалентным для связывания TNFR1. Например, антагонист или вариабельный домен по изобретению является моновалентным или по существу моновалентным, как определено с помощью стандартного SEC-MALLS (эксклюзионная хроматогра-

фия/многоугловое лазерное светорассеяние). На существенную моновалентность указывает не более чем 5, 4, 3, 2 или 1% варибельного домена или антагониста, присутствующего не в моновалентной форме, как определено с помощью стандартного SEC-MALLS.

В одном воплощении антагонист по изобретению содержит первый и второй единичные варибельные домены иммуноглобулина против TNFR1, где каждый варибельный домен соответствует любому аспекту или воплощению изобретения. Первый и второй единичные варибельные домены иммуноглобулина в одном примере идентичны. В другом примере они различаются.

В одном примере аминокислотная последовательность каждого единичного варибельного домена против TNFR1 в антагонисте по изобретению идентична аминокислотной последовательности DOM1h-574-16 или DOM1h-574-72.

В одном аспекте в изобретении предложен антагонист рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55), содержащий варибельный домен против TNFR1 согласно любому аспекту изобретения для пероральной доставки, доставки в ЖК (желудочно-кишечный) тракт пациента, легочной доставки, доставки в легкое пациента или системной доставки. В другом аспекте в изобретении предложено применение антагониста TNFR1 из любого аспекта изобретения в изготовлении лекарственного средства для пероральной доставки. В другом аспекте в изобретении предложено применение антагониста TNFR1 из любого аспекта изобретения в изготовлении лекарственного средства для доставки в ЖК тракт пациента. В одном примере антагонист или варибельный домен устойчив к трипсину, эластазе и/или панкреатину.

В одном аспекте в изобретении предложено применение антагониста TNFR1 из любого аспекта изобретения в изготовлении лекарственного средства для легочной доставки.

В другом аспекте в изобретении предложено применение антагониста TNFR1 из любого аспекта изобретения в изготовлении лекарственного средства для доставки в легкое пациента. В одном примере антагонист или варибельный домен устойчив к лейкозиму.

В одном аспекте в изобретении предложен способ пероральной доставки или доставки лекарственного средства в ЖК тракт пациента, или легкое, или легочную ткань пациента, где способ включает введение пациенту фармацевтически эффективного количества антагониста TNFR1 по изобретению.

В одном аспекте в изобретении предложен антагонист рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55) для связывания с TNFR1 человека, мыши или яванского макака, имеющий последовательность CDR1, которая идентична или по меньшей мере на 50, 60, 70, 80, 90, 95 или 98% идентична последовательности CDR1 DOM1h-574-72, DOM1h-574-109, DOM1h-574-138, DOM1h-574-156, DOM1h-574-162 и DOM1h-574-180. Возможно, антагонист также имеет последовательность CDR2, которая идентична или по меньшей мере на 50, 60, 70, 80, 90, 95 или 98% идентична последовательности CDR2 из выбранной последовательности. Возможно, дополнительно или альтернативно, антагонист также имеет последовательность CDR3, которая идентична или по меньшей мере на 50, 60, 70, 80, 90, 95 или 98% идентична последовательности CDR3 из выбранной последовательности.

В одном аспекте в изобретении предложен антагонист рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55) для связывания с TNFR1 человека, мыши или яванского макака, имеющий последовательность CDR2, которая идентична или по меньшей мере на 50, 60, 70, 80, 90, 95 или 98% идентична последовательности CDR2 DOM1h-574-72, DOM1h-574-109, DOM1h-574-138, DOM1h-574-156, DOM1h-574-162 и DOM1h-574-180. Возможно, антагонист также имеет последовательность CDR3, которая идентична или по меньшей мере на 50, 60, 70, 80, 90, 95 или 98% идентична последовательности CDR3 из выбранной последовательности.

В одном аспекте в изобретении предложен антагонист рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55) для связывания с TNFR1 человека, мыши или яванского макака, имеющий последовательность CDR3, которая идентична или по меньшей мере на 50, 60, 70, 80, 90, 95 или 98% идентична последовательности CDR3 DOM1h-574-72, DOM1h-574-109, DOM1h-574-138, DOM1h-574-156, DOM1h-574-162 и DOM1h-574-180.

В одном аспекте в изобретении предложен антагонист рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55) для связывания с TNFR1 человека, мыши или яванского макака, где антагонист содержит единичный варибельный домен иммуноглобулина, содержащий последовательность CDR1, CDR2 и/или CDR3 из единичного варибельного домена, выбранного из DOM1h-574-72, DOM1h-574-109, DOM1h-574-138, DOM1h-574-156, DOM1h-574-162 и DOM1h-574-180.

В изобретении предложен антагонист TNFR1 из любого аспекта для лечения и/или профилактики воспалительного состояния. В изобретении предложено применение антагониста TNFR1 из любого аспекта в изготовлении лекарственного средства для лечения и/или профилактики воспалительного состояния. В одном воплощении антагониста или применения состояние выбрано из группы, состоящей из артрита, рассеянного склероза, воспалительного заболевания кишечника и хронического обструктивного заболевания легких. В одном примере артрит представляет собой ревматоидный артрит или ювенильный ревматоидный артрит. В одном примере воспалительное заболевание кишечника выбрано из группы, состоящей из болезни Крона и неспецифического язвенного колита. В одном примере хроническое обструктивное заболевание легких выбрано из группы, состоящей из хронического бронхита, хронического

обструктивного бронхита и эмфиземы. В одном примере пневмония является бактериальной пневмонией. В одном примере бактериальная пневмония является стафилококковой пневмонией.

В изобретении предложен антагонист TNFR1 из любого аспекта для лечения и/или профилактики респираторного заболевания. В изобретении предложено применение антагониста TNFR1 из любого аспекта в изготовлении лекарственного средства для лечения и/или профилактики респираторного заболевания. В одном примере респираторное заболевание выбрано из группы, состоящей из воспаления легких, хронического обструктивного заболевания легких, астмы, пневмонии, гиперчувствительного пневмонита, легочного инфильтрата с эозинофилией, заболевания легких, вызванного факторами окружающей среды, пневмонии, бронхоэктаза, муковисцидоза, интерстициального заболевания легких, первичной легочной гипертензии, легочной тромбоэмболии, расстройств плевры, расстройств средостения, расстройств диафрагмы, гиповентиляции, гипервентиляции, апноэ во сне, острого респираторного дистресс-синдрома, мезотелиомы, саркомы, отторжения трансплантата, реакции "трансплантат против хозяина", рака легких, аллергического ринита, аллергии, асбестоza, аспергиллемы, аспергиллеза, бронхоэктаза, хронического бронхита, эмфиземы, эозинофильной пневмонии, идиопатического фиброза легких, инвазивного пневмококкового заболевания, гриппа, нетуберкулезных микобактерий, плеврального выпота, пневмокониоза, пневмоцистоза, пневмонии, актиномикоза легких, легочного альвеолярного протеиноза, легочной формы сибирской язвы, отека легких, легочной эмболии, легочного воспаления, легочного гистиоцитоза Х, легочной гипертензии, легочного нокардиоза, туберкулеза легких, легочной веноокклюзионной болезни, ревматоидного заболевания легких, саркоидоза и гранулематоза Вегенера.

В одном аспекте антагонист, единичный вариабельный домен, полипептид или полиспецифический лиганд против TNFR1 из любого аспекта изобретения предложен для нацеливания на одну или более эпитопных последовательностей TNFR1, выбранных из группы, состоящей из NSICCTKCHKGTYLY, NSICCTKCHKGTYL, CRKNQYRHYWSENLF и NQYRHYWSENLFQCF. В одном примере антагонист, единичный вариабельный домен, полипептид или полиспецифический лиганд против TNFR1 предложен для нацеливания на NSICCTKCHKGTYLY. В одном примере антагонист, единичный вариабельный домен, полипептид или полиспецифический лиганд против TNFR1 предложен для нацеливания на NSICCTKCHKGTYL. В одном примере антагонист, единичный вариабельный домен, полипептид или полиспецифический лиганд против TNFR1 предложен для нацеливания на CRKNQYRHYWSENLF. В одном примере антагонист, единичный вариабельный домен, полипептид или полиспецифический лиганд против TNFR1 предложен для нацеливания на NQYRHYWSENLFQCF. В одном примере антагонист, единичный вариабельный домен, полипептид или полиспецифический лиганд против TNFR1 предложен для нацеливания на CRKNQYRHYWSENLF и NQYRHYWSENLFQCF. В одном примере антагонист, единичный вариабельный домен, полипептид или полиспецифический лиганд против TNFR1 предложен для нацеливания на NSICCTKCHKGTYLY, CRKNQYRHYWSENLF и NQYRHYWSENLFQCF. В одном примере антагонист, единичный вариабельный домен, полипептид или полиспецифический лиганд против TNFR1 предложен для нацеливания на NSICCTKCHKGTYL, CRKNQYRHYWSENLF и NQYRHYWSENLFQCF. В одном примере такое нацеливание заключается в лечении и/или профилактике любого состояния или заболевания, описанного выше. В одном аспекте в изобретении предложен способ лечения и/или предупреждения любого описанного выше состояния или заболевания у пациента, включающий введение пациенту антагониста, единичного вариабельного домена, полипептида или полиспецифического лиганда против TNFR1 по изобретению для нацеливания на одну или более эпитопных последовательностей TNFR1, как описано в любом из предшествующих воплощений.

Полипептиды, dAbs и антагонисты

Полипептид, лиганд, dAb, лиганд или антагонист может экспрессироваться в *E. coli* или в виде *Pichia* (например, *P. pastoris*). В одном воплощении лиганд или мономер dAb секретируется в количестве по меньшей мере примерно 0,5 мг/л при экспрессии в *E. coli* или в виде *Pichia* (например, *P. pastoris*). Хотя лиганды и мономеры dAb, описанные в данной заявке, могут секретироваться при экспрессии в *E. coli* или в виде *Pichia* (например, *P. pastoris*), их можно продуцировать с использованием подходящего способа, такого как синтетические химические способы или способы биологического производства, в которых не используют *E. coli* или вид *Pichia*.

В некоторых воплощениях полипептид, лиганд, dAb, лиганд или антагонист не содержат вариабельный домен иммуноглобулина верблюдовых (Camelid) или одну или более каркасных аминокислот, которые являются уникальными для вариабельных доменов иммуноглобулина, кодируемых сегментами гена антитела зародышевой линии верблюдовых, например, в положении 108, 37, 44, 45 и/или 47. В одном воплощении вариабельный домен против TNFR1 по изобретению содержит остаток G в положении 44 согласно Kabat и возможно содержит одну или более аминокислот, специфических для верблюдовых, в других положениях, например, в положении 37 или 103.

Антагонисты TNFR1 в соответствии с изобретением могут быть моновалентными или поливалентными. В некоторых воплощениях антагонист является моновалентным и содержит один связывающий сайт, который взаимодействует с TNFR1, где связывающий сайт представлен полипептидом или dAb по изобретению. Моновалентные антагонисты связывают один TNFR1 и не могут индуцировать сшивания или кластеризации TNFR1 на поверхности клеток, что может приводить к активации рецептора и сиг-

нальной трансдукции.

В других воплощениях антагонист TNFR1 является поливалентным. Поливалентные антагонисты TNFR1 могут содержать две или более копий конкретного связывающего сайта для TNFR1 или содержать два или более различных связывающих сайтов, которые связывают TNFR1, где по меньшей мере один из связывающих сайтов представлен полипептидом или dAb по изобретению. Например, как описано в данной заявке, антагонист TNFR1 может быть димером, тримером или мультимером, содержащим две или более копий конкретного полипептида или dAb по изобретению, которые связывают TNFR1 или два или более различных полипептидов или dAbs по изобретению, которые связывают TNFR1. В одном воплощении поливалентный антагонист TNFR1, по существу, не оказывает агонистического влияния на TNFR1 (действует в качестве агониста TNFR1) в стандартном клеточном анализе (т.е. когда присутствует в концентрации 1 нМ, 10 нМ, 100 нМ, 1 мкМ, 10 пМ, 100 мкМ, 1000 мкМ и 5000 мкМ, приводит к не более чем примерно 5% TNFR1-опосредованной активности, индуцируемой с помощью TNF α (100 пг/мл) в анализе).

В некоторых воплощениях поливалентный антагонист TNFR1 содержит два или более связывающих сайтов для необходимого эпитопа или домена TNFR1. Например, поливалентный антагонист TNFR1 может включать два или более связывающих сайтов, которые связываются с тем же эпитопом в домене 1 TNFR1.

В других воплощениях поливалентный антагонист TNFR1 содержит два или более связывающих сайтов, представленных полипептидами или dAbs по изобретению, которые связывают различные эпитопы или домены TNFR1. В одном воплощении такие поливалентные антагонисты не обладают агонистической активностью в отношении TNFR1, когда присутствуют в концентрации примерно 1 нМ, или примерно 10 нМ, или примерно 100 нМ, или примерно 1 мкМ, или примерно 10 мкМ в стандартном анализе цитотоксичности L929 или в стандартном анализе HeLa IL-8, как описано в WO 2006038027.

Другие антагонисты TNFR1 не ингибируют связывание TNF α с TNFR1. Такие лиганды (и антагонисты) могут быть полезны в качестве диагностических агентов, поскольку они могут быть использованы для связывания или обнаружения, количественного определения или измерения TNFR1 в образце и не будут конкурировать с TNF в образце за связывание с TNFR1. Таким образом, можно осуществить точное определение того, имеется ли как много TNFR1 находится в образце.

В других воплощениях полипептид, лиганд, dAb или антагонист связывает TNFR1 и антагонизирует активность TNFR1 в стандартном клеточном анализе при ND50 не более 100 нМ, и при концентрации не более 10 мкМ dAb подавляет активность TNFR1 не более чем на 5% в анализе.

В конкретных воплощениях полипептид, лиганд, dAb или антагонист по существу не оказывает агонистического влияния на TNFR1 (действует в качестве агониста TNFR1) в стандартном клеточном анализе (т.е. когда присутствует в концентрации 1 нМ, 10 нМ, 100 нМ, 1 мкМ, 10 мкМ, 100 мкМ, 1000 мкМ или 5000 мкМ, приводит не более чем к примерно 5% TNFR1-опосредованной активности, индуцированной с помощью TNF α (100 пг/мл) в анализе).

В некоторых воплощениях полипептид, лиганд, dAb или антагонист по изобретению являются эффективными в моделях хронических воспалительных заболеваний при введении эффективного количества. Как правило, эффективное количество составляет от примерно 1 мг/кг до примерно 10 мг/кг (например, примерно 1 мг/кг, примерно 2 мг/кг, примерно 3 мг/кг, примерно 4 мг/кг, примерно 5 мг/кг, примерно 6 мг/кг, примерно 7 мг/кг, примерно 8 мг/кг, примерно 9 мг/кг или примерно 10 мг/кг). Модели хронического воспалительного заболевания (см. модели, описанные в WO 2006038027) признаются специалистами в данной области в качестве прогнозирующих терапевтическую эффективность у людей.

В конкретных воплощениях полипептид, лиганд, dAb или антагонист является эффективным в стандартной мышинной модели коллаген-индуцированного артрита (см. WO 2006038027 для подробной информации о модели). Например, введение эффективного количества полипептида, лиганда, dAb или антагониста может уменьшать средний артритный индекс при суммировании четырех конечностей в стандартной мышинной модели коллаген-индуцированного артрита, например, на от примерно 1 до примерно 16, от примерно 3 до примерно 16, от примерно 6 до примерно 16, от примерно 9 до примерно 16 или от примерно 12 до примерно 16 по сравнению с подходящим контролем. В другом примере введение эффективного количества полипептида, лиганда, dAb или антагониста может замедлять появление симптомов артрита в стандартной мышинной модели коллаген-индуцированного артрита, например, на примерно 1 сутки, примерно 2 суток, примерно 3 суток, примерно 4 суток, примерно 5 суток, примерно 6 суток, примерно 7 суток, примерно 10 суток, примерно 14 суток, примерно 21 сутки или примерно 28 суток по сравнению с подходящим контролем. В другом примере введение эффективного количества полипептида, лиганда, dAb или антагониста может приводить к среднему артритному индексу при суммировании четырех конечностей в стандартной мышинной модели коллаген-индуцированного артрита от 0 до примерно 3, от примерно 3 до примерно 5, от примерно 5 до примерно 7, от примерно 7 до примерно 15, от примерно 9 до примерно 15, от примерно 10 до примерно 15, от примерно 12 до примерно 15 или от примерно 14 до примерно 15.

В других воплощениях полипептид, лиганд, dAb или антагонист являются эффективными в модели

артрита у мышей ΔARE (см. WO 2006038027 для подробной информации о модели). Например, введение эффективного количества полипептида, лиганда, dAb или антагониста может уменьшать средний артритный индекс в модели артрита у мышей ΔARE, например, на от примерно 0,1 до примерно 2,5, от примерно 0,5 до примерно 2,5, от примерно 1 до примерно 2,5, от примерно 1,5 до примерно 2,5 или от примерно 2 до примерно 2,5 по сравнению с подходящим контролем. В другом примере введение эффективного количества полипептида, лиганда, dAb или антагониста может замедлять появление симптомов артрита в модели артрита у мышей ΔARE, например, на примерно 1 сутки, примерно 2 суток, примерно 3 суток, примерно 4 суток, примерно 5 суток, примерно 6 суток, примерно 7 суток, примерно 10 суток, примерно 14 суток, примерно 21 сутки или примерно 28 суток по сравнению с подходящим контролем. В другом примере введение эффективного количества полипептида, лиганда, dAb или антагониста может приводить к среднему артритному индексу в модели артрита у мышей ΔARE от 0 до примерно 0,5, примерно 0,5 до примерно 1, от примерно 1 до примерно 1,5, от примерно 1,5 до примерно 2 или от примерно 2 до примерно 2,5.

В других воплощениях полипептид, лиганд, dAb или антагонист является эффективным в модели воспалительного заболевания кишечника (IBD) у мышей ΔARE (см. WO 2006038027 для подробной информации о модели). Например, введение эффективного количества полипептида, лиганда, dAb или антагониста может уменьшать средний индекс острого и/или хронического воспаления в модели IBD у мышей ΔARE, например, на примерно 0,1 до примерно 2,5, от примерно 0,5 до примерно 2,5, от примерно 1 до примерно 2,5, от примерно 1,5 до примерно 2,5 или от примерно 2 до примерно 2,5 по сравнению с подходящим контролем. В другом примере введение эффективного количества полипептида, лиганда, dAb или антагониста может замедлять появление симптомов IBD в модели IBD у мышей ΔARE, например, на примерно 1 сутки, примерно 2 суток, примерно 3 суток, примерно 4 суток, примерно 5 суток, примерно 6 суток, примерно 7 суток, примерно 10 суток, примерно 14 суток, примерно 21 сутки или примерно 28 суток по сравнению с подходящим контролем. В другом примере введение эффективного количества полипептида, лиганда, dAb или антагониста может приводить к среднему индексу острого и/или хронического воспаления в модели IBD у мышей ΔARE от 0 до примерно 0,5, от примерно 0,5 до примерно 1, от примерно 1 до примерно 1,5, от примерно 1,5 до примерно 2 или от примерно 2 до примерно 2,5.

В других воплощениях полипептид, лиганд, dAb или антагонист является эффективным в мышинной модели декстран сульфата натрия (DSS)-индуцированного IBD (см. WO 2006038027 для подробной информации о модели). Например, введение эффективного количества полипептида, лиганда, dAb или антагониста может уменьшать индекс средней тяжести в мышинной DSS модели IBD, например, от примерно 0,1 до примерно 2,5, от примерно 0,5 до примерно 2,5, от примерно 1 до примерно 2,5, от примерно 1,5 до примерно 2,5 или от примерно 2 до примерно 2,5 по сравнению с подходящим контролем.

В другом примере введение эффективного количества полипептида, лиганда, dAb или антагониста может замедлять появление симптомов IBD в мышинной DSS IBD, например, на примерно 1 сутки, примерно 2 суток, примерно 3 суток, примерно 4 суток, примерно 5 суток, примерно 6 суток, примерно 7 суток, примерно 10 суток, примерно 14 суток, примерно 21 сутки или примерно 28 суток по сравнению с подходящим контролем. В другом примере введение эффективного количества полипептида, лиганда, dAb или антагониста может приводить к среднему индексу тяжести в мышинной DSS модели IBD от 0 до примерно 0,5, от примерно 0,5 до примерно 1, от примерно 1 до примерно 1,5, от примерно 1,5 до примерно 2 или от примерно 2 до примерно 2,5.

В конкретных воплощениях полипептид, лиганд, dAb или антагонист является эффективным в мышинной модели хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), вызванного табачным дымом (см. WO 2006038027 и WO 2007049017 для подробной информации о модели). Например, введение эффективного количества лиганда может уменьшать или замедлять появление симптомов ХОЗЛ по сравнению с подходящим контролем.

Имеются животные модельные системы, которые можно использовать для скрининга эффективности антагонистов TNFR1 (например, лиганды, антитела или их связывающие белки) в защите против или лечении заболевания. Способы тестирования системной красной волчанки (SLE) у восприимчивых мышей известны в данной области (Knight et al. (1978) J. Exp. Med., 147: 1653; Reinersten et al. (1978) New Eng. J. Med., 299: 515). Астенический бульбарный паралич (MG, myasthenia gravis) тестируют на самках мышей SJL/J посредством индукции заболевания растворимым белком AchR (рецептор ацетилхолина) из других видов (Lindstrom et al. (1988) Adv. Immunol., 42: 233). Артрит индуцируют у восприимчивого штамма мышей посредством инъекции коллагена II типа (Stuart et al. (1984) Ann. Rev. Immunol., 42: 233). Была описана модель, где адьювантный артрит индуцируют у восприимчивых крыс посредством инъекции микобактериального белка теплового шока (Van Eden et al. (1988) Nature, 331: 171). Тиреоидит индуцируют у мышей посредством введения тиреоглобулина, как описано (Maron et al. (1980) J. Exp. Med., 152: 1115). Инсулинозависимый сахарный диабет (IDDM) возникает естественным путем или может быть индуцирован в некоторых линиях мышей, таких как описанные в Kanasawa et al. (1984) Diabetologia, 27: 113. EAE (экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит) у мышей и крыс служит

моделью MS (рассеянный склероз) у человека. В этой модели демиелинизирующее заболевание индуцируют путем введения основного миелинового белка (см. Paterson (1986) *Textbook of Immunopathology*, Mischer et al., eds., Grune and Stratton, New York, pp. 179-213; McFarlin et al. (1973) *Science*, 179: 478; и Satoh et al. (1987) *J. Immunol.*, 138:179).

Как правило, лиганды (например, антагонисты) по настоящему изобретению будут использовать в очищенной форме вместе с фармакологически приемлемыми носителями. В общем эти носители включают водный или спиртовой/водный растворы, эмульсии или суспензии, в том числе физиологический раствор и/или буферную среду. Парентеральные носители включают раствор хлорида натрия, декстрозу в растворе Рингера, декстрозу и хлорид натрия и раствор Рингера с лактатом. Подходящие физиологически приемлемые адъюванты, если необходимо сохранить полипептидный комплекс в суспензии, можно выбрать из загустителей, таких как карбоксиметилцеллюлоза, поливинилпирролидон, желатин и альгинаты.

Внутривенные носители включают жидкости и питательные вещества и электролиты на основе, например, декстрозы Рингера. Также могут присутствовать консерванты и другие добавки, такие как противомикробные препараты, антиоксиданты, хелатирующие агенты и инертные газы (Mack (1982) *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16th Edition). Можно использовать различные подходящие препараты, включая препараты с пролонгированным высвобождением.

Лиганды (например, антагонисты) по настоящему изобретению можно использовать в виде отдельно вводимых композиций или в сочетании с другими агентами. Они могут включать различные иммуно-терапевтические лекарственные средства, такие как циклоспорин, метотрексат, адриамицин или цисплатин и иммунотоксины. Фармацевтические композиции могут включать "коктейли" различных цитотоксических или других агентов в сочетании с лигандами по настоящему изобретению или даже комбинации лигандов в соответствии с настоящим изобретением, имеющих различные специфичности, такие как лиганды, выбранные с использованием различных целевых антигенов или эпитопов, независимо от того, объединяются ли они перед введением.

Путь введения фармацевтических композиций в соответствии с изобретением может представлять собой любой из обычно известных специалистам в данной области. Для терапии, включая без ограничения иммунотерапию, выбранные лиганды по изобретению можно вводить пациенту в соответствии со стандартными методами.

Введение можно осуществлять любым подходящим способом, включая парентеральное, внутривенное, внутримышечное, внутривнутрибрюшинное, подкожное, трансдермальное введение, посредством легочного пути или также, соответственно, посредством прямой инфузии с использованием катетера. Дозировка и частота введения будут зависеть от возраста, пола и состояния пациента, одновременного введения других лекарственных средств, противопоказаний и других параметров, которые должны быть приняты во внимание врачом. Введение может быть локальным (например, локальная доставка в легкие посредством легочного введения, например, интраназального введения) или системным, как указано.

Лиганды по изобретению могут быть лиофилизированы для хранения и восстановлены в подходящем носителе перед применением. Этот метод, как было показано, является эффективным с обычными иммуноглобулинами, и можно использовать известные в данной области методы лиофилизации и восстановления. Специалисту в данной области понятно, что лиофилизация и восстановление могут приводить к различной степени потери активности антител (например, что касается обычных иммуноглобулинов, то антитела IgM в большей степени теряют активность, чем антитела IgG) и что используемые уровни можно увеличивать для компенсации.

Композиции, содержащие лиганды (например, антагонисты) по настоящему изобретению или их коктейль, можно вводить для профилактического и/или терапевтического лечения. При некоторых терапевтических применениях количество, достаточное для достижения по меньшей мере частичного ингибирования, подавления, модулирования, уничтожения или какого-либо другого измеряемого параметра популяции выбранных клеток определяют как "терапевтически эффективную дозу". Количества, необходимые для достижения этой дозировки, зависят от тяжести заболевания, общего состояния собственной иммунной системы пациента, но обычно варьируют от 0,005 до 10,0 мг лиганда, например dAb или антагониста, на килограмм массы тела при дозах от 0,05 до 2,0 мг/кг/доза, являющихся наиболее часто используемыми. Что касается профилактических применений, то композиции, содержащие лиганды по настоящему изобретению или коктейли из них, также можно вводить в аналогичных или чуть более низких дозировках для предупреждения, ингибирования или замедления наступления заболевания (например, для поддержания ремиссии или состояния покоя или для предупреждения острой фазы). Квалифицированный врач сможет определить подходящий интервал между дозами для лечения, подавления или предупреждения заболевания. Когда лиганд TNFR1 (например, антагонист) вводят для лечения, подавления или предупреждения хронического воспалительного заболевания, тогда его можно вводить вплоть до четырех раз в сутки, два раза в неделю, один раз в неделю, один раз каждые две недели, один раз в месяц или один раз каждые два месяца, в дозе, например, от примерно 10 мкг/кг до примерно 80 мкг/кг, от примерно 100 мкг/кг до примерно 80 мкг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 80 мкг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 70 мкг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 60 мкг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 50

мг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 40 мг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 30 мг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 20 мг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 10 мг/кг до примерно 10 мкг/кг до примерно 10 мкг/кг до примерно 5 мг/кг, от примерно 10 мкг/кг до примерно 2.5 мг/кг, примерно 1 мг/кг, примерно 2 мг/кг, примерно 3 мг/кг, примерно 4 мг/кг, примерно 5 мг/кг, примерно 6 мг/кг, примерно 7 мг/кг, примерно 8 мг/кг, примерно 9 мг/кг или примерно 10 мг/кг. В конкретных воплощениях лиганд TNFR1 (например, антагонист) вводят для лечения, подавления или предупреждения хронического воспалительного заболевания один раз каждые две недели или раз в месяц в дозе от примерно 10 мкг/кг до примерно 10 мг/кг (например, примерно 10 мкг/кг, примерно 100 мкг/кг, примерно 1 мг/кг, примерно 2 мг/кг, примерно 3 мг/кг, примерно 4 мг/кг, примерно 5 мг/кг, примерно 6 мг/кг, примерно 7 мг/кг, примерно 8 мг/кг, примерно 9 мг/кг или примерно 10 мг/кг.)

Лечение или терапия, выполняемые с использованием композиций, описанных в данной заявке, считаются "эффективными", если один или более симптомов уменьшаются (например, по меньшей мере на 10% или по меньшей мере на один пункт в клинической шкале оценки) по сравнению с такими симптомами, присутствующими до лечения, или по сравнению с такими симптомами у индивидуума (в человеческой или животной модели), не подвергнутого лечению такой композицией, или другого подходящего контроля. Очевидно, что симптомы будут меняться в зависимости от целевого заболевания или расстройства, но могут быть измерены обычным квалифицированным врачом или специалистом. Такие симптомы можно измерить, например, посредством мониторинга уровня одного или более биохимических показателей заболевания или расстройства (например, уровней фермента или метаболита, коррелирующих с заболеванием, влияющих на число клеток и т.д.), посредством мониторинга физических проявлений (например воспаления, размера опухоли и т.д.) или с помощью принятой шкалы клинической оценки, например расширенной шкалы инвалидизации (для рассеянного склероза), опросника Ирвина относительно воспалительного заболевания кишечника (32 пункта оценивают качество жизни относительно функции кишечника, системных симптомов, социальных функций и эмоционального статуса - показатель колеблется от 32 до 224, высокие показатели указывают на лучшее качество жизни), шкалы оценки качества жизни при ревматоидном артрите или другой принятой шкалы клинической оценки, известной в данной области. Устойчивое (например, одни сутки или больше, или дольше) снижение симптомов заболевания или расстройства по меньшей мере на 10% или на один или более пунктов по заданной клинической шкале является показателем "эффективного" лечения. Аналогично, профилактика, осуществляемая с использованием композиции, как описано в данной заявке, является "эффективной", если появление или тяжесть одного или более симптомов замедляется, уменьшается или отменяется относительно таких симптомов у подобного индивидуума (человеческая или животная модель), не подвергнутого воздействию композиции.

Композицию, содержащую лиганд (например, антагонист) или их коктейль, в соответствии с настоящим изобретением можно использовать в профилактических или терапевтических применениях для обеспечения изменения, инактивации, уничтожения или удаления выбранной целевой популяции клеток у млекопитающего. Кроме того, выбранные репертуары полипептидов, описанных в данной заявке, можно использовать экстракорпорально или *in vitro*, выборочно уничтожая, истощая или иным образом эффективно удаляя целевую клеточную популяцию из гетерогенной совокупности клеток. Кровь млекопитающего можно объединять экстракорпорально с лигандами, посредством чего нежелательные клетки уничтожаются или иным образом удаляются из крови для возвращения млекопитающему в соответствии со стандартными методами.

Композицию, содержащую лиганд (например, антагонист), в соответствии с настоящим изобретением можно использовать в профилактических или терапевтических применениях для обеспечения изменения, инактивации, уничтожения или удаления выбранной целевой популяции клеток у млекопитающего.

Лиганды (например, анти-TNFR1 антагонисты, dAb мономеры) можно вводить или готовить в виде препаратов вместе с одним или более дополнительными терапевтическими или активными агентами. Когда лиганд (например, dAb) вводят с дополнительным терапевтическим агентом, тогда лиганд можно вводить до, одновременно или после введения дополнительного агента. Как правило, лиганд и дополнительный агент вводят способом, который обеспечивает перекрытие терапевтического эффекта.

В одном воплощении в изобретении предложен способ лечения, подавления или предупреждения хронического воспалительного заболевания, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективной дозы или количества полипептида, лиганда, dAb или антагониста TNFR1 в соответствии с изобретением.

В одном воплощении в изобретении предложен способ лечения, подавления или предупреждения артрита (например, ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, псориатического артрита), включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективной дозы или количества полипептида, лиганда, dAb или антагониста TNFR1 в соответствии с изобретением.

В другом воплощении в изобретении предложен способ лечения, подавления или предупреждения псориаза, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективной

дозы или количества полипептида, лиганда, dAb или антагониста TNFR1 в соответствии с изобретением.

В другом воплощении в изобретении предложен способ лечения, подавления или предупреждения воспалительного заболевания кишечника (например, болезни Крона, неспецифического язвенного колита), включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективной дозы или количества полипептида, лиганда, dAb или антагониста TNFR1 в соответствии с изобретением.

В другом воплощении в изобретении предложен способ лечения, подавления или предупреждения хронического обструктивного заболевания легких (например, хронического бронхита, хронического обструктивного бронхита, эмфиземы), включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективной дозы или количества полипептида, лиганда, dAb или антагониста TNFR1 в соответствии с изобретением.

В другом воплощении в изобретении предложен способ лечения, подавления или предупреждения пневмонии (например, бактериальной пневмонии, такой как стафилококковая пневмония), включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективной дозы или количества полипептида, лиганда, dAb или антагониста TNFR1 в соответствии с изобретением.

В изобретении предложен способ лечения, подавления или предупреждения других легочных заболеваний, в дополнение к хроническому обструктивному заболеванию легких и пневмонии. Другие легочные заболевания, которые можно лечить, подавлять или предупреждать в соответствии с изобретением, включают, например, муковисцидоз и астму (например, стероид-устойчивую астму). Таким образом, в другом воплощении в изобретении предложен способ лечения, подавления или предупреждения легочного заболевания (например, муковисцидоза, астмы), включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективной дозы или количества полипептида, лиганда, dAb или антагониста TNFR1 в соответствии с изобретением.

В конкретных воплощениях антагонист TNFR1 вводят посредством легочной доставки, например, посредством ингаляции (например, внутрибронхиальной, интраназальной или пероральной ингаляции, интраназальных капель) или посредством системной доставки (например, парентеральной, внутривенной, внутримышечной, внутривнутрибрюшинной, подкожной).

В другом воплощении в изобретении предложен способ лечения, подавления или предупреждения септического шока, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективной дозы или количества полипептида, лиганда, dAb или антагониста TNFR1 в соответствии с изобретением.

В другом аспекте изобретения представлена композиция, содержащая полипептид, лиганд, dAb или антагонист TNFR1 в соответствии с изобретением и фармацевтически приемлемый носитель, растворитель или эксципиент.

Кроме того, в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания с использованием полипептида, лиганда, dAb или антагониста TNFR1 или композиции в соответствии с настоящим изобретением. В воплощении заболевание представляет собой рак или воспалительное заболевание, например ревматоидный артрит, астму или болезнь Крона.

В другом аспекте изобретения предложена композиция, содержащая полипептид, единственный вариабельный домен, лиганд или антагонист в соответствии с изобретением и фармацевтически приемлемый носитель, растворитель или эксципиент.

В конкретных воплощениях полипептид, лиганд, единственный вариабельный домен, антагонист или композицию вводят посредством легочной доставки, например, посредством ингаляции (например, внутрибронхиальной, интраназальной или пероральной ингаляции, интраназальных капель) или посредством системной доставки (например, парентеральной, внутривенной, внутримышечной, внутривнутрибрюшинной, подкожной).

В одном аспекте изобретения предложено устройство для легочной доставки, содержащее полипептид, единственный вариабельный домен, лиганд, композицию или антагонист в соответствии с изобретением. Устройство может представлять собой ингалятор или устройство для интраназального введения.

В других воплощениях любой из лигандов, описанных в данной заявке (например, антагонист или единственный вариабельный домен), дополнительно содержит группировку, увеличивающую период полувыведения, такую как полиалкиленгликолевая группировка, сывороточный альбумин или его фрагмент, рецептор трансферрина или его трансферринсвязывающий участок или группировка, содержащая связывающий сайт для полипептида, который увеличивает период полувыведения *in vivo*. В некоторых воплощениях группировка, увеличивающая период полувыведения, представляет собой группировку, содержащую связывающий сайт для полипептида, который увеличивает период полувыведения *in vivo*, выбранного из группы, состоящей из антитела, домена SpA, домена рецептора LDL класса A, домена EGF и авимера.

В других воплощениях группировка, увеличивающая период полувыведения, представляет собой полиэтиленгликолевую группировку. В одном воплощении антагонист содержит (возможно состоит из) единственный вариабельный домен по изобретению, связанный с полиэтиленгликолевой группировкой (возможно, где группировка имеет размер от примерно 20 до примерно 50 кДа, возможно примерно 40 кДа линейной или разветвленной ПЭГ). Ссылка сделана на WO 04081026 для более подробной инфор-

мации о ПЭГилировании dAbs и связывающих группировок. В одном воплощении антагонист состоит из мономера dAb, связанного с ПЭГ, где мономер dAb представляет собой единственный переменный домен в соответствии с изобретением. Этот антагонист может быть предложен для лечения воспалительного заболевания, состояния легких (например, астмы, гриппа или ХОЗЛ) или рака и возможно подходит для внутривенного введения.

В других воплощениях группировка, увеличивающая период полувыведения, представляет собой антитело или фрагмент антитела (например, единственный переменный домен иммуноглобулина), содержащий связывающий сайт для сывороточного альбумина или неонатального Fc-рецептора.

Изобретение также относится к композиции (например, фармацевтической композиции), содержащей лиганд по изобретению (например, антагонист или единственный переменный домен) и физиологически приемлемый носитель. В некоторых воплощениях композиция содержит носитель для внутривенного, внутримышечного, внутривагинального, внутриартериального, интратекального, внутрисуставного, подкожного введения, легочного, интраназального, вагинального или ректального введения.

Изобретение также относится к устройству для доставки лекарственного средства, содержащему композицию (например, фармацевтическую композицию) по изобретению. В некоторых воплощениях устройство для доставки лекарственного средства содержит множество терапевтически эффективных доз лиганда. В других воплощениях устройство для доставки лекарственного средства выбрано из группы, состоящей из устройства для парентеральной доставки, устройства для внутривенной доставки, устройства для внутримышечной доставки, устройства для внутривагинальной доставки, устройства для трансдермальной доставки, устройства для легочной доставки, устройства для внутриартериальной доставки, устройства для интратекальной доставки, устройства для внутрисуставной доставки, устройства для подкожной доставки, устройства для интраназальной доставки, устройства для вагинальной доставки, устройства для ректальной доставки, шприца, устройства для трансдермальной доставки, капсулы, таблетки, небулайзера, ингалятора, атомайзера, генератора аэрозоля, генератора тумана, сухого порошкового ингалятора, дозирующего ингалятора, дозирующего распылителя, дозирующего генератора тумана, дозирующего атомайзера и катетера.

Лиганд (например, единственный переменный домен, антагонист или полиспецифический лиганд) по изобретению может быть отформатирован, как описано в данной заявке. Например, лиганд по изобретению можно отформатировать с целью изменения периода полувыведения из сыворотки *in vivo*. При необходимости, лиганд может дополнительно включать токсин или токсиную группировку, как описано в данной заявке. В некоторых воплощениях лиганд содержит поверхностно-активный токсин, такой как генератор свободных радикалов (например, селенсодержащий токсин) или радионуклид. В других воплощениях токсин или токсинная группировка представляет собой полипептидный домен (например, dAb), имеющий связывающий сайт со специфичностью связывания в отношении внутриклеточной мишени. В конкретных воплощениях лиганд представляет собой IgG-подобный формат, который обладает специфичностью связывания в отношении TNFR1 (например, человеческого TNFR1).

В одном аспекте в изобретении предложен слитый белок, содержащий единственный переменный домен по изобретению. Переменный домен может быть слит, например, с пептидом или полипептидом или белком. В одном воплощении переменный домен слит с антителом или фрагментом антитела, например, моноклонального антитела. Как правило, слияния можно достичь путем экспрессии слитого продукта с последовательностью единичной нуклеиновой кислоты или путем экспрессии полипептида, содержащего единственный переменный домен, и последующего объединения этого полипептида в больший белок или антителный формат с использованием методов, которые являются общепринятыми.

В одном воплощении единственный переменный домен иммуноглобулина, антагонист или слитый белок содержит константный домен антитела. В одном воплощении единственный переменный домен иммуноглобулина, антагонист или слитый белок содержит Fc антитела, возможно, где N-конец Fc связан (возможно, непосредственно связан) с C-концом переменного домена. В одном воплощении единственный переменный домен иммуноглобулина, антагонист или слитый белок содержит группировку, увеличивающую период полувыведения. Группировка, увеличивающая период полувыведения, может представлять собой полиэтиленгликолевую группировку, сывороточный альбумин или его фрагмент, рецептор трансферрина или его трансферринсвязывающий участок, или антитело или фрагмент антитела, содержащий связывающий сайт для полипептида, который увеличивает период полувыведения *in vivo*. Группировка, увеличивающая период полувыведения, может представлять собой антитело или фрагмент антитела, содержащий связывающий сайт для сывороточного альбумина или неонатального Fc-рецептора. Группировка, увеличивающая период полувыведения, может представлять собой dAb, антитело или фрагмент антитела. В одном воплощении предложен единственный переменный домен иммуноглобулина, или антагонист, или слитый белок, такой что переменный домен (или переменный домен, представленный антагонистом или слитым белком) дополнительно содержит полиалкиленгликолевую группировку.

Полиалкиленгликолевая группировка может представлять собой полиэтиленгликолевую группировку. Дополнительное обсуждение представлено ниже.

В одном аспекте в настоящем изобретении предложены единственный переменный домен, белок,

полипептид, антагонист, композиция или устройство согласно любому аспекту или воплощению изобретения для обеспечения одного или более из следующего (определенная комбинация двух или более из следующих целей описана в данной заявке и может быть предметом пункта формулы изобретения):

(1) эффективное связывание человеческого TNFR1 (например, с константой диссоциации (KD) (или примерно) 500 пМ или менее, 400 пМ или менее, 350 пМ или менее, 300 пМ или менее, 250 пМ или менее, 200 пМ или менее, или 150 пМ или менее, как определено методом поверхностного плазмонного резонанса);

(2) эффективное связывание TNFR1 примата, не являющегося человеком (например, TNFR1 яванского макака, макака-резуса или бабуина) (например, с константой диссоциации (KD) (или примерно) 500 пМ или менее, 400 пМ или менее, 350 пМ или менее, 300 пМ или менее, 250 пМ или менее, 200 пМ или менее, или 150 пМ или менее, как определено методом поверхностного плазмонного резонанса);

(3) эффективное связывание человеческого TNFR1 (например, с константой диссоциации (KD) (или примерно) 500 пМ или менее, 400 пМ или менее, 350 пМ или менее, 300 пМ или менее, 250 пМ или менее, 200 пМ или менее, или 150 пМ или менее, как определено методом поверхностного плазмонного резонанса), и эффективное связывание TNFR1 примата, не являющегося человеком (например, TNFR1 яванского макака, макака-резуса или бабуина) (например, с константой диссоциации (KD) (или примерно) 500 пМ или менее, 400 пМ или менее, 350 пМ или менее, 300 пМ или менее, 250 пМ или менее, 200 пМ или менее, или 150 пМ или менее, как определено методом поверхностного плазмонного резонанса);

(4) эффективное связывание TNFR1 человека, яванского макака и мыши (например, связывание человеческого TNFR1 с константой диссоциации (KD) (или примерно) 500 пМ или менее, 400 пМ или менее, 350 пМ или менее, 300 пМ или менее, 250 пМ или менее, 200 пМ или менее, или 150 пМ или менее, как определено методом поверхностного плазмонного резонанса; связывание TNFR1 яванского макака с константой диссоциации (KD) (или примерно) 500 пМ или менее, 400 пМ или менее, 350 пМ или менее, 300 пМ или менее, 250 пМ или менее, 200 пМ или менее, или 150 пМ или менее, как определено методом поверхностного плазмонного резонанса; и связывание мышинного TNFR1 с константой диссоциации (KD) (или примерно) 7 нМ или менее, 6 нМ или менее, 5 нМ или менее, 4 нМ или менее, 3 нМ или менее, 2 нМ или менее, или 1 нМ или менее, как определено методом поверхностного плазмонного резонанса);

(5) эффективная нейтрализация человеческого TNFR1 у пациента, например, нейтрализация с использованием единичного варибельного домена, белка, полипептида, антагониста, лиганда или композиции по изобретению, которые нейтрализуют человеческий TNFR1 с ND50 (или примерно) 5, 4, 3, 2 или 1 нМ или менее в стандартном анализе MRC5, как определено посредством ингибирования TNF-альфа-индуцированной секреции IL-8;

(6) эффективная нейтрализация человеческого TNFR1 у пациента, например, нейтрализация с использованием единичного варибельного домена, белка, полипептида, антагониста или композиции по изобретению, которые нейтрализуют TNFR1 яванского макака с ND50 5, 4, 3, 2 или 1 нМ или менее; или от (примерно) 5 до (примерно) 1 нМ в стандартном анализе KI яванского макака, как определено посредством ингибирования TNF-альфа-индуцированной секреции IL-8;

(7) эффективная нейтрализация человеческого TNFR1 у пациента, например, нейтрализация с использованием единичного варибельного домена, белка, полипептида, антагониста или композиции по изобретению, которые нейтрализуют мышинный TNFR1 с ND50 150, 100, 50, 40, 30 или 20 нМ или менее; или от (примерно) 150 до 10 нМ; или от (примерно) 150 до 20 нМ; или от (примерно) 110 до 10 нМ; или от (примерно) 110 до 20 нМ в стандартном анализе L929, как определено посредством ингибирования TNF-альфа-индуцированной цитотоксичности;

(8) эффективная нейтрализация человеческого TNFR1 у пациента, например, нейтрализация с использованием единичного варибельного домена, белка, полипептида, антагониста или композиции по изобретению, которые нейтрализуют TNFR1 яванского макака с ND50 5, 4, 3, 2 или 1 нМ или менее; или от (примерно) 5 до (примерно) 1 нМ в стандартном анализе KI яванского макака, как определено посредством ингибирования TNF-альфа-индуцированной секреции IL-8; и нейтрализуют мышинный TNFR1 с ND50 150, 100, 50, 40, 30 или 20 нМ или менее; или от (примерно) 150 до 10 нМ; или от (примерно) 150 до 20 нМ; или от (примерно) 110 до 10 нМ; или от (примерно) 110 до 20 нМ в стандартном анализе L929, как определено посредством ингибирования TNF-альфа-индуцированной цитотоксичности;

(9) обеспечение перекрестной реактивности между более чем одним видом TNFR1 примата (возможно, TNFR1 человека и яванского макака и/или макака-резуса TNFR1 и/или бабуина, например, TNFR1 человека и яванского макака) и возможно мышинным TNFR1; и

(10) обеспечение устойчивости к протеазе (возможно, устойчивости к трипсину).

В одном аспекте в настоящем изобретении предложено применение единичного варибельного домена, белка, полипептида, антагониста, лиганда, композиции или устройства из любого аспекта или воплощения изобретения для обеспечения одного или более из (1) до (10) в непосредственно предшествующем параграфе. В изобретении также предложены соответствующие методы.

Делается ссылка на WO 2006038027, в которой описаны иммуноглобулиновые единичные варибельные домены против TNFR1. Описание этого документа включено в данную заявку во всей полноте, в частности, для обеспечения применений, форматов, способов отбора, способов производства, способов

приготовления фармацевтических препаратов и анализов единичных переменных доменов, лигандов, антагонистов против TNFR1 и тому подобного таким образом, чтобы эти описания можно было применить специально и точно в контексте настоящего изобретения, в том числе для обеспечения точного описания для введения в формулу изобретения настоящего описания.

Анти-TNFR1 по изобретению представляет собой единичный переменный домен иммуноглобулина, который возможно представляет собой человеческий переменный домен или переменный домен, который содержит или происходит из человеческих каркасных областей (например, каркасные области DP47 или DPK9). В некоторых воплощениях переменный домен основан на универсальной каркасной области, как описано в данной заявке.

В некоторых воплощениях полипептидный домен (например, единичный переменный домен иммуноглобулина), который имеет связывающий сайт со специфичностью связывания в отношении TNFR1, устойчив к агрегации, обратимому разворачиванию (см. WO 04101790, идеи которой включены в данную заявку посредством ссылки).

Молекулы нуклеиновой кислоты, векторы и клетки-хозяева

В изобретении также предложены выделенные и/или рекомбинантные молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующие лиганды (единичные переменные домены, слитые белки, полипептиды, лиганды с двойной специфичностью и полиспецифические лиганды), как описано в данной заявке.

В одном аспекте в изобретении предложена выделенная или рекомбинантная нуклеиновая кислота, кодирующая полипептид, содержащий единичный переменный домен иммуноглобулина в соответствии с изобретением. В одном воплощении нуклеиновая кислота содержит нуклеотидную последовательность DOM1h-574-156, DOM1h-574-72, DOM1h-574-109, DOM1h-574-138, DOM1h-574-162 или DOM1h-574-180. В одном воплощении нуклеиновая кислота содержит нуклеотидную последовательность DOM1h-574-156, DOM1h-574-72, DOM1h-574-109, DOM1h-574-132, DOM1h-574-135, DOM1h-574-138, DOM1h-574-162 или DOM1h-574-180. В одном воплощении нуклеиновая кислота содержит нуклеотидную последовательность DOM1h-574-109, DOM1h-574-93, DOM1h-574-123, DOM1h-574-125, DOM1h-574-126 или DOM1h-574-129, DOM1h-574-133, DOM1h-574-137 или DOM1h-574-160. В одном воплощении нуклеиновая кислота содержит нуклеотидную последовательность DOM1h-574-156, DOM1h-574-72, DOM1h-574-109, DOM1h-574-125, DOM1h-574-126, DOM1h-574-133, DOM1h-574-135 или DOM1h-574-138, DOM1h-574-139, DOM1h-574-155, DOM1h-574-162 или DOM1h-574-180. В одном воплощении нуклеиновая кислота содержит нуклеотидную последовательность DOM1h-574-126 или DOM1h-574-133.

В одном аспекте в изобретении предложена выделенная или рекомбинантная нуклеиновая кислота, которая содержит нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере на 80, 85, 90, 95, 98 или 99% идентична нуклеотидной последовательности DOM1h-574-156, DOM1h-574-72, DOM1h-574-109, DOM1h-574-138, DOM1h-574-162 или DOM1h-574-180, и где нуклеиновая кислота кодирует полипептид, содержащий единичный переменный домен иммуноглобулина, который специфически связывается с TNFR1. В одном аспекте в изобретении предложена выделенная или рекомбинантная нуклеиновая кислота, которая содержит нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере на 80, 85, 90, 95, 98 или 99% идентична нуклеотидной последовательности DOM1h-574-156, DOM1h-574-72, DOM1h-574-109, DOM1h-574-132, DOM1h-574-135, DOM1h-574-138, DOM1h-574-162 или DOM1h-574-180, и где нуклеиновая кислота кодирует полипептид, содержащий единичный переменный домен иммуноглобулина, который специфически связывается с TNFR1. В одном аспекте в изобретении предложена выделенная или рекомбинантная нуклеиновая кислота, которая содержит нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере на 80, 85, 90, 95, 98 или 99% идентична нуклеотидной последовательности DOM1h-574-109, DOM1h-574-93, DOM1h-574-123, DOM1h-574-125, DOM1h-574-126 или DOM1h-574-129, DOM1h-574-133, DOM1h-574-137 или DOM1h-574-160, и где нуклеиновая кислота кодирует полипептид, содержащий единичный переменный домен иммуноглобулина, который специфически связывается с TNFR1. В одном аспекте в изобретении предложена выделенная или рекомбинантная нуклеиновая кислота, которая содержит нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере на 80, 85, 90, 95, 98 или 99% идентична нуклеотидной последовательности DOM1h-574-156, DOM1h-574-72, DOM1h-574-109, DOM1h-574-125, DOM1h-574-126, DOM1h-574-133, DOM1h-574-135 или DOM1h-574-138, DOM1h-574-139, DOM1h-574-155, DOM1h-574-162 или DOM1h-574-180, и где нуклеиновая кислота кодирует полипептид, содержащий единичный переменный домен иммуноглобулина, который специфически связывается с TNFR1. В одном аспекте в изобретении предложена выделенная или рекомбинантная нуклеиновая кислота, которая содержит нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере на 80, 85, 90, 95, 98 или 99% идентична нуклеотидной последовательности DOM1h-574-126 или DOM1h-574-133, и где нуклеиновая кислота кодирует полипептид, содержащий единичный переменный домен иммуноглобулина, который специфически связывается с TNFR1.

В одном аспекте в изобретении предложен вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по изобретению. В одном аспекте в изобретении предложена клетка-хозяин, содержащая нуклеиновую кислоту по изобретению или вектор. Предложен способ получения полипептида, содержащего единичный переменный домен иммуноглобулина, включающий поддержание клетки-хозяина в условиях, подходящих для экспрессии нуклеиновой кислоты или вектора, посредством чего продуцируется полипептид, содер-

жащий единичный вариабельный домен иммуноглобулина. Возможно, способ дополнительно включает стадию выделения полипептида и возможно получение варианта, например мутантного варианта, имеющего улучшенную аффинность (KD); ND₅₀ для нейтрализации TNFR1 в стандартном анализе MRC5, L929 или KI яванского макака, чем у выделенного полипептида.

Нуклеиновые кислоты, называемые в данной заявке "выделенными", представляют собой нуклеиновые кислоты, которые были отделены от нуклеиновых кислот геномной ДНК или клеточной РНК из источника их происхождения (например, поскольку она существует в клетках или в смеси нуклеиновых кислот, такой как библиотека) и включает нуклеиновые кислоты, полученные способами, описанными в данной заявке, или другими подходящими способами, включая практически чистые нуклеиновые кислоты, нуклеиновые кислоты, полученные с помощью химического синтеза, с помощью комбинаций биологических и химических методов, и рекомбинантные нуклеиновые кислоты, которые являются выделенными (см., например, Daugherty, B.L. et al., *Nucleic Acids Res.*, 19(9): 2471-2476 (1991); Lewis, A.P. и J.S. Crowe, *Gene*, 101: 297-302 (1991)).

Нуклеиновые кислоты, называемые в данной заявке "рекомбинантными", представляют собой нуклеиновые кислоты, которые были получены с помощью методологии рекомбинантных ДНК, в том числе и нуклеиновые кислоты, которые образуются с помощью процедур, которые основаны на методе искусственной рекомбинации, такой как полимеразная цепная реакция (ПЦР) и/или клонирование в вектор с использованием рестрикционных ферментов.

В некоторых воплощениях выделенная и/или рекомбинантная нуклеиновая кислота содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую лиганд, как описано в данной заявке, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 85%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 91%, по меньшей мере примерно 92%, по меньшей мере примерно 93%, по меньшей мере примерно 94%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 96%, по меньшей мере примерно 97%, по меньшей мере примерно 98% или по меньшей мере примерно 99% идентичности аминокислотной последовательности с аминокислотной последовательностью dAb, которое связывается с TNFR1, описанным в данной заявке, например, DOM1h-574-156, DOM1h-574-72, DOM1h-574-109, DOM1h-574-138, DOM1h-574-162 или DOM1h-574-180. Идентичность нуклеотидной последовательности можно определить по всей длине нуклеотидной последовательности, которая кодирует выбранное dAb против TNFR1.

В изобретении также предложен вектор, содержащий молекулу рекомбинантной нуклеиновой кислоты по изобретению. В некоторых воплощениях вектор представляет собой экспрессирующий вектор, содержащий один или более элементов, контролирующих экспрессию, или последовательности, которые функциональным образом связаны с рекомбинантной нуклеиновой кислотой по изобретению. В изобретении также предложена рекомбинантная клетка-хозяин, содержащая молекулу рекомбинантной нуклеиновой кислоты или вектор по изобретению. Подходящие векторы (например, плазмиды, фагмиды), элементы, контролирующие экспрессию, клетки-хозяева и способы получения рекомбинантных клеток-хозяев по изобретению хорошо известны в данной области, и примеры более подробно описаны в данной заявке.

Подходящие экспрессирующие векторы могут содержать ряд компонентов, например, точку начала репликации, селективируемый маркерный ген, один или более элементов, контролирующих экспрессию, таких как элемент контроля транскрипции (например, промотор, энхансер, терминатор) и/или один или более сигналов трансляции, сигнальную последовательность или лидерную последовательность и тому подобное. Элементы, контролирующие экспрессию, и сигнальная последовательность, если они присутствуют, могут быть представлены вектором или другим источником. Например, транскрипционные и/или трансляционные регуляторные последовательности клонированной нуклеиновой кислоты, кодирующей цепь антитела, можно использовать для непосредственной экспрессии.

Промотор может быть предложен для экспрессии в желаемой клетке-хозяине. Промоторы могут быть конститутивными или индуцибельными. Например, промотор может быть функциональным образом связан с нуклеиновой кислотой, кодирующей антитело, цепь антитела или его участок, так что он управляет транскрипцией нуклеиновой кислоты. Имеются различные подходящие промоторы для прокариотических (например, промоторы lac, tac, T3, T7 для *E. coli*) и эукариотических (например, ранний или поздний промотор обезьяньего вируса 40, промотор из длинных концевых повторов вируса саркомы Рауса, промотор цитомегаловируса, поздний промотор аденовируса) хозяев.

Кроме того, экспрессирующие векторы обычно содержат селективируемый маркер для селекции клеток-хозяев, несущих вектор, и, в случае реплицируемого экспрессирующего вектора, точку начала репликации. Гены, кодирующие продукты, которые придают устойчивость к антибиотикам или лекарственным средствам, представляют собой обычные селективируемые маркеры и могут быть использованы в прокариотических (например, ген лактамазы (устойчивость к ампициллину), ген Tet устойчивости к тетрациклину) и эукариотических клетках (например, неомидин (G418 или генетицин), gpt (микофеноловая кислота), ампициллин или гены устойчивости к гигромицину). Маркерные гены дигидрофолатредуктазы позволяют осуществлять селекцию с помощью метотрексата в различных хозяевах. Гены, кодирующие генный продукт ауксотрофных маркеров хозяина (например, LEU2, URA3, HIS3), часто используют в

качестве селективируемых маркеров в дрожжах. Также рассматривается применение вирусных (например, бакуловирусных) или фаговых векторов и векторов, которые способны интегрироваться в геном клетки-хозяина, таких как ретровирусные векторы. Подходящие экспрессирующие векторы для экспрессии в клетках млекопитающих и прокариотических клетках (*E. coli*), клетках насекомых (клетки *Drosophila* Schnieder S2, Sf9) и дрожжах (*P. methanolica*, *P. pastoris*, *S. cerevisiae*) хорошо известны в данной области.

Подходящие клетки-хозяева могут представлять собой прокариотические клетки, включая бактериальные клетки, такие как *E. coli*, *B. subtilis* и/или другие подходящие бактерии; эукариотические клетки, такие как грибковые или дрожжевые клетки (например, *Pichia pastoris*, *Aspergillus* sp., *Saccharomyces cerevisiae*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Neurospora crassa*) или другие низшие эукариотические клетки, и клетки высших эукариот, такие как клетки насекомых (например, клетки *Drosophila* Schnieder S2, клетки Sf9 насекомых (WO 94/26087 (O'Connor)), млекопитающих (например, клетки COS, такие как COS-1 (номер доступа в ATCC CRL-1650) и COS-7 (номер доступа в ATCC CRL-1651), CHO (например, номер доступа в ATCC CRL-9096), CHO DG44 (Urlaub, G. and Chasin, LA., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77(7):4216-4220 (1980))), 293 (номер доступа в ATCC CRL-1573), HeLa (номер доступа в ATCC CCL-2), CV1 (номер доступа в ATCC CCL-70), WOP (Dailey, L, et al., J. Virol, 54:739-749 (1985), 3T3, 293T (Pear, W. S., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 90:8392-8396 (1993)) клетки NSO, SP2/0, клетки HuT 78 и тому подобное, или растений (например, табака). (См., например, Ausubel, F.M. et al., eds. Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates and John Wiley & Sons Inc. (1993).) В некоторых воплощениях клетка-хозяин представляет собой выделенную клетку-хозяина и не является частью многоклеточного организма (например, растения или животного). В некоторых воплощениях клетка-хозяин не является человеческой клеткой-хозяином.

В изобретении также предложен способ получения лиганда (например, лиганда с двойной специфичностью, полиспецифического лиганда) по изобретению, включающий поддержание рекомбинантной клетки-хозяина, содержащей рекомбинантную нуклеиновую кислоту по изобретению, в условиях, подходящих для экспрессии рекомбинантной нуклеиновой кислоты, посредством чего экспрессируется рекомбинантная нуклеиновая кислота и продуцируется лиганд. В некоторых воплощениях способ дополнительно включает выделение лиганда.

Ссылка делается на WO 2006038027 для деталей описания, которое применимо к воплощениям настоящего изобретения. Например, релевантное описание относится к получению лигандов на основе единичного варибельного домена иммуноглобулина, библиотечным векторным системам, конструированию библиотек, комбинированию единичных варибельных доменов, характеристике лигандов, структуре лигандов, скелетам, белковым каркасам, диверсификации канонической последовательности, анализам и терапевтическим и диагностическим композициям и применениям, а также определениям "функциональным образом связанный", "наивный", "предупреждение", "подавление", "лечение" и "терапевтически эффективная доза".

Форматы

Увеличенный период полувыведения полезен в применениях *in vivo* иммуноглобулинов, особенно антител, и в еще большей степени фрагментов антител малого размера. Такие фрагменты (Fvs, дисульфид-связанный Fvs, Fabs, scFvs, dAbs) подвергаются быстрому выведению из организма; таким образом, хотя они способны быстро достигать большинства частей тела, и быстро производятся и просты в обращении, их применения *in vivo* ограничивались лишь коротким временем их существования *in vivo*. Одно воплощение изобретения решает эту проблему путем обеспечения увеличенного периода полувыведения лигандов *in vivo* и, следовательно, более продолжительного времени пребывания в организме функциональной активности лиганда. Методы фармакокинетического анализа и определение периода полувыведения лиганда знакомы специалистам в данной области. Детали можно найти в Kenneth, A et al Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacists и в Peters et al, Pharmacokinetic analysis: A Practical Approach (1996). Ссылка также делается на "Pharmacokinetics", M Gibaldi & D Perron, опубликованную Marcel Dekker, 2nd Rev. ex edition (1982), в которой описаны фармакокинетические параметры, такие как периоды полувыведения t-альфа и t-бета и площадь под кривой (AUC). Определения периода полувыведения и AUC представлены выше.

В одном воплощении в настоящем изобретении предложены лиганд (например, полипептид, варибельный домен, антагонист, полиспецифический лиганд) или композиция, содержащая лиганд в соответствии с изобретением, имеющий небольшой период полувыведения t_a в диапазоне от 15 мин или более. В одном воплощении нижний предел диапазона составляет 30, 45 мин, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11 или 12 ч. Дополнительно или альтернативно, лиганд или композиция в соответствии с изобретением имеет небольшой период полувыведения в диапазоне вплоть до и включая 12 ч. В одном воплощении верхний предел диапазона составляет 11, 10, 9, 8, 7, 6 или 5 ч. Пример подходящего диапазона составляет от 1 до 6 ч, от 2 до 5 ч или от 3 до 4 ч.

В одном воплощении в настоящем изобретении предложен лиганд (например, полипептид, варибельный домен, антагонист, полиспецифический лиганд) или композиция, содержащая лиганд в соответствии с изобретением, имеющий период полувыведения t_b в диапазоне примерно 2,5 ч или более. В одном воплощении нижний предел диапазона составляет примерно 3 ч, примерно 4 ч, примерно 5 ч, при-

мерно 6 ч, примерно 7 ч, примерно 10 ч, примерно 11 ч или примерно 12 ч. Дополнительно или альтернативно, лиганд или композиция в соответствии с изобретением имеет период полувыведения $t_{1/2}$ вплоть до и включая 21 сутки. В одном воплощении верхний предел диапазона составляет примерно 12 ч, примерно 24 ч, примерно 2 суток, примерно 3 суток, примерно 5 суток, примерно 10 суток, примерно 15 суток или примерно 20 суток. В одном воплощении лиганд или композиция в соответствии с изобретением будет иметь период полувыведения $t_{1/2}$ в диапазоне от примерно 12 до примерно 60 ч. В другом воплощении он будет находиться в диапазоне от примерно 12 до примерно 48 ч. В другом воплощении он будет находиться в диапазоне от примерно 12 до примерно 26 ч.

Дополнительно или альтернативно к вышеприведенным критериям, в настоящем изобретении предложен лиганд или композиция, содержащая лиганд в соответствии с изобретением, имеющий значение AUC (площадь под кривой) в диапазоне примерно 1 мг·мин/мл или более. В одном воплощении нижний предел диапазона составляет примерно 5, примерно 10, примерно 15, примерно 20, примерно 30, примерно 100, примерно 200 или примерно 300 мг·мин/мл. Дополнительно или альтернативно, лиганд или композиция в соответствии с изобретением имеет AUC в диапазоне вплоть до примерно 600 мг·мин/мл. В одном воплощении верхний предел диапазона составляет примерно 500, примерно 400, примерно 300, примерно 200, примерно 150, примерно 100, примерно 75 или примерно 50 мг·мин/мл. В одном воплощении лиганд в соответствии с изобретением имеет AUC в диапазоне, выбранном из группы, состоящей из следующих диапазонов: от примерно 15 до примерно 150 мг·мин/мл, от примерно 15 до примерно 100 мг·мин/мл, от примерно 15 до примерно 75 мг·мин/мл и от примерно 15 до примерно 50 мг·мин/мл.

Полипептиды и dAbs по изобретению и антагонисты, содержащие их, можно отформатировать для получения большего гидродинамического размера, например, посредством присоединения ПЭГ группы, сывороточного альбумина, трансферрина, рецептора трансферрина или по меньшей мере его трансферрин-связывающего участка, Fc-области антитела или путем конъюгирования с доменом антитела. Например, полипептиды dAbs и антагонисты, отформатированные в виде большего антигенсвязывающего фрагмента антитела или в качестве антитела (например, в формате Fab, Fab', F(ab)2, F(ab')2, IgG, scFv).

Гидродинамический размер лигандов (например, dAb мономеров и мультимеров) по изобретению можно определить с использованием способов, которые хорошо известны в данной области. Например, гель-фильтрационную хроматографию можно использовать для определения гидродинамического размера лиганда. Подходящие гель-фильтрационные матрицы для определения гидродинамических размеров лигандов, такие как сшитые агарозные матрицы, хорошо известны и легко доступны.

Размер формата лиганд (например, размер ПЭГ группировки, присоединенной к dAb мономеру) может варьировать в зависимости от желаемого применения. Например, если предполагается, что лиганд должен покинуть кровообращение и проникнуть в периферические ткани, желательно поддерживать небольшой гидродинамический размер лиганда для облегчения просачивания из кровотока. Альтернативно, если желательно, чтобы лиганд оставался в системном кровообращении в течение более длительного периода времени, то размер лиганда может быть увеличен, например, посредством форматирования в виде Ig-подобного белка.

Увеличение периода полувыведения посредством нацеливания на антиген или эпитоп, который увеличивает период полувыведения *in vivo*

Гидродинамический размер лиганда и его период полувыведения из сыворотки можно также увеличить посредством конъюгации или ассоциации TNFR1-связывающего полипептида, dAb или антагониста по изобретению со связывающим доменом (например, антителом или фрагментом антитела), который связывает антиген или эпитоп, который увеличивает период полувыведения *in vivo*, как описано в данной заявке. Например, TNFR1-связывающий агент (например, полипептид) может быть конъюгирован или связан с антителом или фрагментом антитела против сывороточного альбумина или против неонатального Fc-рецептора, например, dAb, Fab, Fab' или scFv против SA или против неонатального Fc-рецептора, или с аффителом против SA или аффителом против неонатального Fc-рецептора, или авимером против SA, или анти-SA-связывающим доменом, который содержит каркас, выбранный, но не ограничивающийся этим, из группы, состоящей из CTLA-4, липокалина, SpA, аффитела, авимера, GroE1 и фибронектина (см. WO 2008096158 для описания этих связывающих доменов, которые вместе с их последовательностями включены в данную заявку посредством ссылки и составляют часть настоящего описания). Конъюгирование относится к композиции, содержащей полипептид, dAb или антагонист по изобретению, которые связаны (ковалентно или нековалентно) со связывающим доменом, который связывает сывороточный альбумин.

Подходящие полипептиды, которые увеличивают период полувыведения *in vivo*, включают, например, белки слияния лиганда, специфичного к рецептору трансферрина, и нейрофармацевтического агента (см. патент США № 5,977,307, идеи которого включены в данную заявку посредством ссылки), рецептор эндотелиальных клеток капилляров головного мозга, трансферрин, рецептор трансферрина (например, растворимый рецептор трансферрина), инсулин, рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF 1), рецептор инсулиноподобного фактора роста 2 (IGF 2), рецептор инсулина, фактор X свертывания крови,

α 1-антитрипсин и HNF 1 α (гепатоцитарный ядерный фактор 1 α). Подходящие полипептиды, которые увеличивают период полувыведения из сыворотки, также включают гликопротеин альфа-1 (орозомукоид; AAG), антихимотрипсин альфа-1 (ACT), микроглобулин альфа-1 (белок HC; AIM), антитромбин III (AT III), аполипопротеин A-1 (Апо A-1), аполипопротеин В (Апо В), церулоплазмин (Ср), компонент С3 комплемента (С3), компонент С4 комплемента (С4), ингибитор С1 эстеразы (С1 INH), С-реактивный белок (CRP), ферритин (FER), гемопексин (HPX), липопротеин(а) (Lp(a)), манноза-связывающий белок (MBP), миоглобин (Myo), преальбумин (транстиретин; PAL), ретинолсвязывающий белок (RBP) и ревматоидный фактор (RF).

Подходящие белки из внеклеточного матрикса включают, например, коллагены, ламинины, интегрины и фибронектин. Коллагены являются основными белками внеклеточного матрикса. В настоящее время известно примерно 15 типов молекул коллагена, обнаруженных в различных частях тела, например, коллаген I типа (составляет 90% коллагена тела), обнаруженный в костях, коже, сухожилиях, связках, роговице, внутренних органах, или коллаген II типа, обнаруженный в хряще, межпозвоночном хряще, хорде и стекловидном теле глаза.

Подходящие белки из крови включают, например, белки плазмы крови (например, фибрин, α -2 макроглобулин, сывороточный альбумин, фибриноген (например, фибриноген А, фибриноген В), сывороточный амилоидный белок А, гаптоглобин, профиллин, убиквитин, утероглобулин и β -2-микроглобулин), ферменты и ингибиторы ферментов (например, плазминоген, лизоцим, цистатин С, альфа-1-антитрипсин и панкреатический ингибитор трипсина), белки иммунной системы, такие как иммуноглобулиновые белки (например, IgA, IgD, IgE, IgG, IgM, легкие цепи иммуноглобулинов (каппа/лямбда)), транспортные белки (например, ретинолсвязывающий белок, α -1-микроглобулин), дефензины (например, бета-дефензин 1, дефензин 1 нейтрофилов, дефензин 2 нейтрофилов и дефензин 3 нейтрофилов) и тому подобное.

Подходящие белки, обнаруженные в гематоэнцефалическом барьере или в нервной ткани, включают, например, рецептор меланокортина, миелин, аскорбатный транспортер и тому подобное.

Подходящие полипептиды, которые увеличивают период полувыведения из сыворотки *in vivo*, также включают белки, локализованные в почках (например, полицистин, коллаген IV типа, органический анионный транспортер KI, антиген Хейманна), белки, локализованные в печени (например, алкогольдегидрогеназу, G250), белки, локализованные в легких (например, секреторный компонент, который связывает IgA), белки, локализованные в сердце (например, HSP 27, который ассоциирован с дилатационной кардиомиопатией), белки, локализованные в коже (например, кератин), специфические белки костей, такие как морфогенетические белки (BMPs), которые являются подгруппой суперсемейства белков трансформирующего фактора роста, которые демонстрируют остеогенную активность (например, BMP-2, BMP-4, BMP-5, BMP-6, BMP-7, BMP-8), опухолеспецифические белки (например, антиген трофобласта, рецептор герцептина, рецептор эстрогена, катепсины (например, катепсин В, которые можно обнаружить в печени и селезенке)).

Подходящие специфические для заболевания белки включают, например, антигены, экспрессирующиеся только на активированных Т-клетках, включая LAG-3 (ген активации лимфоцитов), остеопрогериновый лиганд (OPGL; см. Nature 402, 304-309 (1999)), OX40 (член семейства рецепторов TNF, экспрессирующийся на активированных Т-клетках и, в частности, активирующийся в клетках, продуцирующих Т-лимфотропный вирус человека I типа (HTLV-I); см. Immunol. 165 (1):263-70 (2000)). Подходящие специфические для заболевания белки также включают, например, металлопротеазы (ассоциированные с артритом/видами рака), включая CG6512 дрозоды, человеческий параплегии, человеческий FtsH, человеческий AFG3L2, мышинный ftsH; и ангиогенные факторы роста, включая кислотный фактор роста фибробластов (FGF-1), основной фактор роста фибробластов (FGF-2), фактор роста эндотелия сосудов/фактор проницаемости сосудов (VEGF/VPF), трансформирующий фактор роста- α (TGF α), фактор некроза опухоли-альфа (TNF α), ангиогенин, интерлейкин-3 (IL-3), интерлейкин-8 (IL-8), тромбоцитарный фактор роста эндотелия (PD-ECGF), плацентарный фактор роста (PlGF), midkine тромбоцитарный фактор роста-BB (PDGF) и фракталкин.

Подходящие полипептиды, которые увеличивают период полувыведения из сыворотки *in vivo*, также включают стрессовые белки, такие как белки теплового шока (HSPs). HSPs обычно обнаруживаются внутри клеток. Когда они обнаруживаются вне клеток, то это является показателем того, что клетка умерла, и ее содержимое вылилось. Эта незапрограммированная клеточная гибель (некроз) происходит в результате травмы, заболевания или повреждения, внеклеточные HSPs запускают ответ со стороны иммунной системы. Связывание с внеклеточным HSP может приводить к локализации композиций по избранию в участке заболевания.

Подходящие белки, участвующие в Fc-транспорте, включают, например, рецептор Брамбелла (Brambell) (также известный как FcRB). Этот Fc-рецептор имеет две функции, которые обе являются потенциально полезными для доставки. Функции представляют (1) транспорт IgG от матери к ребенку через плаценту, (2) защиту IgG от деградации, таким образом пролонгирование периода полувыведения из сыворотки. Считается, что рецептор повторно использует IgG из эндосом. (См., Holliger et al., Nat Bio-

technol 15(7):632-6 (1997).)

dAbs, которые связывают сывороточный альбумин

В изобретении в одном воплощении предложен лиганд, полипептид или антагонист (например, лиганд с двойной специфичностью, содержащий dAb против TNFR1 (первое dAb)), который связывается с TNFR1, и второе dAb, которое связывает сывороточный альбумин (SA), где второе dAb связывает SA с KD, как определено методом поверхностного плазмонного резонанса, от примерно 1 нМ до примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 10, примерно 20, примерно 30, примерно 40, примерно 50, примерно 60, примерно 70, примерно 100, примерно 200, примерно 300, примерно 400 или примерно 500 мкМ (т.е. от $\times 10^{-9}$ до 5×10^{-4} М) или от примерно 100 нМ до примерно 10 мкМ, или от примерно 1 до примерно 5 мкМ, или от примерно 3 до примерно 70 нМ, или от примерно 10 нМ до примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4 или примерно 5 мкМ. Например, от примерно 30 до примерно 70 нМ, как определено методом поверхностного плазмонного резонанса. В одном воплощении первое dAb (или мономер dAb) связывает SA (например, HSA) с KD, как определено методом поверхностного плазмонного резонанса, примерно 1, примерно 50, примерно 70, примерно 100, примерно 150, примерно 200, примерно 300 нМ или примерно 1, примерно 2 или примерно 3 мкМ. В одном воплощении для лиганда с двойной специфичностью, содержащего первое dAb против SA и второе dAb к TNFR1, аффинность (например, KD и/или K_{off} как измерено методом поверхностного плазмонного резонанса, например, с использованием BiaCore) второго dAb к его мишени составляет от примерно 1 до примерно 100000 раз (например, от примерно 100 до примерно 100000, или от примерно 1000 до примерно 100000, или от примерно 10000 до примерно 100000 раз) аффинности первого dAb для SA. В одном воплощении сывороточный альбумин представляет собой человеческий сывороточный альбумин (HSA). Например, первое dAb связывает SA с аффинностью примерно 10 мкМ, в то время как второе dAb связывает свою мишень с аффинностью примерно 100 пМ. В одном воплощении сывороточный альбумин представляет собой человеческий сывороточный альбумин (HSA). В одном воплощении первое dAb связывает SA (например, HSA) с KD примерно 50, например, примерно 70, примерно 100, примерно 150 или примерно 200 нМ. Подробности о лигандах с двойной специфичностью можно найти в WO 03002609, WO 04003019, WO 2008096158 и WO 04058821.

Лиганды по изобретению в одном воплощении могут включать dAb, которое связывает сывороточный альбумин (SA) с KD, как определено методом поверхностного плазмонного резонанса, от примерно 1 нМ до примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 10, примерно 20, примерно 30, примерно 40, примерно 50, примерно 60, примерно 70, примерно 100, примерно 200, примерно 300, примерно 400 или примерно 500 мкМ (т.е. от примерно $\times 10^{-9}$ до примерно 5×10^{-4} М) или от примерно 100 нМ до примерно 10 мкМ, или от примерно 1 до примерно 5 мкМ, или от примерно 3 до примерно 70 нМ, или от примерно 10 нМ до примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4 или примерно 5 мкМ. Например, от примерно 30 до примерно 70 нМ, как определено методом поверхностного плазмонного резонанса. В одном воплощении первое dAb (или мономер dAb) связывает SA (например, HSA) с KD, как определено методом поверхностного плазмонного резонанса, примерно 1, примерно 50, примерно 70, примерно 100, примерно 150, примерно 200, примерно 300 нМ или примерно 1, примерно 2 или примерно 3 мкМ. В одном воплощении первое и второе dAbs связаны с помощью линкера, например линкера из 1-4 аминокислот или из 1-3 аминокислот или более чем 3 аминокислот или более чем 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 или 20 аминокислот. В одном воплощении более длинный линкер (более 3 аминокислот) используют для увеличения эффективности (KD одного или обоих dAbs в антагонисте).

В конкретных воплощениях лигандов и антагонистов dAb связывает человеческий сывороточный альбумин и конкурирует за связывание с альбумином с dAb, выбранным из группы, состоящей из DOM7h-11, DOM7h-11-3, DOM7h-11-12, DOM7h-11-15, DOM7h-14, DOM7h-14-10, DOM7h-14-18 и DOM7m-16.

В конкретных воплощениях лигандов и антагонистов, dAb связывает человеческий сывороточный альбумин и конкурирует за связывание с альбумином с dAb, выбранным из группы, состоящей из:

MSA-16, MSA-26 (см. WO 04003019 относительно описания этих последовательностей и их нуклеиновокислотных эквивалентов, которые включены в данную заявку посредством ссылки и являются частью раскрытия сущности изобретения настоящего текста),

DOM7m-16 (SEQ ID NO: 473), DOM7m-12 (SEQ ID NO: 474), DOM7m-26 (SEQ ID NO: 475), DOM7r-1 (SEQ ID NO: 476), DOM7r-3 (SEQ ID NO: 477), DOM7r-4 (SEQ ID NO: 478), DOM7r-5 (SEQ ID NO: 479), DOM7r-7 (SEQ ID NO: 480), DOM7r-8 (SEQ ID NO: 481), DOM7h-2 (SEQ ID NO: 482), DOM7h-3 (SEQ ID NO: 483), DOM7h-4 (SEQ ID NO: 484), DOM7h-6 (SEQ ID NO: 485), DOM7h-1 (SEQ ID NO: 486), DOM7h-7 (SEQ ID NO: 487), DOM7h-22 (SEQ ID NO: 489), DOM7h-23 (SEQ ID NO: 490), DOM7h-24 (SEQ ID NO: 491), DOM7h-25 (SEQ ID NO: 492), DOM7h-26 (SEQ ID NO: 493), DOM7h-21 (SEQ ID NO: 494), DOM7h-27 (SEQ ID NO: 495), DOM7h-8 (SEQ ID NO: 496), DOM7r-13 (SEQ ID NO: 497), DOM7M4 (SEQ ID NO: 498), DOM7M5 (SEQ ID NO: 499), DOM7M6 (SEQ ID NO: 500), DOM7M7 (SEQ ID NO: 501), DOM7r-18 (SEQ ID NO: 502), DOM7M9 (SEQ ID NO: 503), DOM7r-20 (SEQ ID NO: 504), DOM7r-21 (SEQ ID NO: 505), DOM7r-22 (SEQ ID NO: 506), DOM7r-23 (SEQ ID NO: 507), DOM7r-24

(SEQ ID NO: 508), DOM7r-25 (SEQ ID NO: 509), DOM7r-26 (SEQ ID NO: 510), DOM7r-27 (SEQ ID NO: 511), DOM7r-28 (SEQ ID NO: 512), DOM7r-29 (SEQ ID NO: 513), DOM7r-30 (SEQ ID NO: 514), DOM7r-31 (SEQ ID NO: 515), DOM7r-32 (SEQ ID NO: 516), DOM7r-33 (SEQ ID NO: 517) (См WO 2007080392 относительно описания этих последовательностей и их нуклеиновокислотных эквивалентов, которые включены в данную заявку посредством ссылки и являются частью раскрытия сущности изобретения настоящего текста; SEQ ID NO в этом параграфе представляют собой последовательности, которые присутствуют в WO 2007080392),

dAb8 (dAb10), dAb 10, dAb36, dAb7r20 (DOM7r20), dAb7r21 (DOM7r21), dAb7r22 (DOM7r22), dAb7r23 (DOM7r23), dAb7r24 (DOM7r24), dAb7r25 (DOM7r25), dAb7r26 (DOM7r26), dAb7r27 (DOM7r27), dAb7r28 (DOM7r28), dAb7r29 (DOM7r29), dAb7r29 (DOM7r29), dAb7r31 (DOM7r31), dAb7r32 (DOM7r32), dAb7r33 (DOM7r33), dAb7r33 (DOM7r33), dAb7h22 (DOM7h22), dAb7h23 (DOM7h23), dAb7h24 (DOM7h24), dAb7h25 (DOM7h25), dAb7h26 (DOM7h26), dAb7h27 (DOM7h27), dAb7h30 (DOM7h30), dAb7h31 (DOM7h31), dAb2 (dAbs 4,7,41), dAb4, dAb7, dAb11, dAb12 (dAb7m12), dAb13 (dAb 15), dAb15, dAb16 (dAb21, dAb7m16), dAb17, dAb18, dAb19, dAb21, dAb22, dAb23, dAb24, dAb25 (dAb26, dAb7m26), dAb27, dAb30 (dAb35), dAb31, dAb33, dAb34, dAb35, dAb38 (dAb54), dAb41, dAb46 (dAbs 47, 52 и 56), dAb47, dAb52, dAb53, dAb54, dAb55, dAb56, dAb7m12, dAb7m16, dAb7m26, dAb7r1 (DOM7r1), dAb7r3 (DOM7r3), dAb7r4 (DOM7r4), dAb7r5 (DOM7r5), dAb7r7 (DOM7r7), dAb7r8 (DOM7r8), dAb7r13 (DOM7r13), dAb7r14 (DOM7r14), dAb7r15 (DOM7r15), dAb7r16 (DOM7r16), dAb7r17 (DOM7r17), dAb7r18 (DOM7r18), dAb7r19 (DOM7r19), dAb7h1 (DOM7h1), dAb7h2 (DOM7h2), dAb7h6 (DOM7h6), dAb7h7 (DOM7h7), dAb7h8 (DOM7h8), dAb7h9 (DOM7h9), dAb7h10 (DOM7h10), dAb7h11 (DOM7h11), dAb7h12 (DOM7h12), dAb7h13 (DOM7h13), dAb7h14 (DOM7h14), dAb7p1 (DOM7p1) и dAb7p2 (DOM7p2) (см. WO 2008096158 относительно описания этих последовательностей и их нуклеиновокислотных эквивалентов, которые включены в данную заявку посредством ссылки и являются частью раскрытия сущности изобретения настоящего текста). Альтернативные названия приведены в скобках после dAb, например, dAb8 имеет альтернативное название, которое представляет собой dAb10, т.е. dAb8 (dAb10).

В некоторых воплощениях dAb связывает человеческий сывороточный альбумин и содержит аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере примерно 80%, или по меньшей мере примерно 85%, или по меньшей мере примерно 90%), или по меньшей мере примерно 95%, или по меньшей мере примерно 96%, или по меньшей мере примерно 97%, или по меньшей мере примерно 98%, или по меньшей мере примерно 99% идентичности аминокислотной последовательности с аминокислотной последовательностью dAb, выбранного из группы, состоящей из DOM7h-11, DOM7h-11-3, DOM7h-11-12, DOM7h-11-15, DOM7h-14, DOM7h-14-10, DOM7h-14-18 и DOM7m-16.

В некоторых воплощениях dAb связывает человеческий сывороточный альбумин и содержит аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере примерно 80%, или по меньшей мере примерно 85%, или по меньшей мере примерно 90%), или по меньшей мере примерно 95%, или по меньшей мере примерно 96%, или по меньшей мере примерно 97%, или по меньшей мере примерно 98%, или по меньшей мере примерно 99% идентичности аминокислотной последовательности с аминокислотной последовательностью dAb, выбранного из группы, состоящей из

MSA-16, MSA-26,

DOM7m-16 (SEQ ID NO: 473), DOM7m-12 (SEQ ID NO: 474), DOM7m-26 (SEQ ID NO: 475), DOM7M (SEQ ID NO: 476), DOM7r-3 (SEQ ID NO: 477), DOM7r-4 (SEQ ID NO: 478), DOM7r-5 (SEQ ID NO: 479), DOM7r-7 (SEQ ID NO: 480), DOM7r-8 (SEQ ID NO: 481), DOM7h-2 (SEQ ID NO: 482), DOM7h-3 (SEQ ID NO: 483), DOM7h-4 (SEQ ID NO: 484), DOM7h-6 (SEQ ID NO: 485), DOM7h-1 (SEQ ID NO: 486), DOM7h-7 (SEQ ID NO: 487), DOM7h-22 (SEQ ID NO: 489), DOM7h-23 (SEQ ID NO: 490), DOM7h-24 (SEQ ID NO: 491), DOM7h-25 (SEQ ID NO: 492), DOM7h-26 (SEQ ID NO: 493), DOM7h-21 (SEQ ID NO: 494), DOM7h-27 (SEQ ID NO: 495), DOM7h-8 (SEQ ID NO: 496), DOM7r-3 (SEQ ID NO: 497), DOM7r-4 (SEQ ID NO: 498), DOM7r-5 (SEQ ID NO: 499), DOM7r-6 (SEQ ID NO: 500), DOM7r-7 (SEQ ID NO: 501), DOM7r-8 (SEQ ID NO: 502), DOM7r-19 (SEQ ID NO: 503), DOM7r-20 (SEQ ID NO: 504), DOM7r-21 (SEQ ID NO: 505), DOM7r-22 (SEQ ID NO: 506), DOM7r-23 (SEQ ID NO: 507), DOM7r-24 (SEQ ID NO: 508), DOM7r-25 (SEQ ID NO: 509), DOM7r-26 (SEQ ID NO: 510), DOM7r-27 (SEQ ID NO: 511), DOM7r-28 (SEQ ID NO: 512), DOM7r-29 (SEQ ID NO: 513), DOM7r-30 (SEQ ID NO: 514), DOM7r-31 (SEQ ID NO: 515), DOM7r-32 (SEQ ID NO: 516), DOM7r-33 (SEQ ID NO: 517) (SEQ ID NO в этом параграфе представляют собой последовательности, которые присутствуют в WO 2007080392),

dAb8, dAb10, dAb36, dAb7r20, dAb7r21, dAb7r22, dAb7r23, dAb7r24, dAb7r25, dAb7r26, dAb7r27, dAb7r28, dAb7r29, dAb7r30, dAb7r31, dAb7r32, dAb7r33, dAb7h21, dAb7h22, dAb7h23, dAb7h24, dAb7h25, dAb7h26, dAb7h27, dAb7h30, dAb7h31, dAb2, dAb4, dAb7, dAb11, dAb12, dAb13, dAb15, dAb16, dAb17, dAb18, dAb19, dAb21, dAb22, dAb23, dAb24, dAb25, dAb26, dAb27, dAb30, dAb31, dAb33, dAb34, dAb35, dAb38, dAb41, dAb46, dAb47, dAb52, dAb53, dAb54, dAb55, dAb56, dAb7m12, dAb7m16, dAb7m26, dAb7r1, dAb7r3, dAb7r4, dAb7r5, dAb7r7, dAb7r8, dAb7r13, dAb7r14, dAb7r15, dAb7r16, dAb7r17, dAb7r18, dAb7r19, dAb7h1, dAb7h2, dAb7h6, dAb7h7, dAb7h8, dAb7h9, dAb7h10, dAb7h11, dAb7h12, dAb7h13, dAb7h14, dAb7p1 и dAb7p2.

Например, dAb, которое связывает человеческий сывороточный альбумин, может содержать аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере примерно 90%, или по меньшей мере примерно 95%, или по меньшей мере примерно 96%, или по меньшей мере примерно 97%, или по меньшей мере примерно 98%, или по меньшей мере примерно 99% идентичности аминокислотной последовательности с DOM7h-11-3 или DOM7h-14-10.

Например, dAb, которое связывает человеческий сывороточный альбумин, может содержать аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере примерно 90%, или по меньшей мере примерно 95%, или по меньшей мере примерно 96%, или по меньшей мере примерно 97%, или по меньшей мере примерно 98%, или по меньшей мере примерно 99% идентичности аминокислотной последовательности с

DOM7h-2 (SEQ ID NO:482), DOM7h-3 (SEQ ID NO:483), DOM7h-4 (SEQ ID NO:484), DOM7h-6 (SEQ ID NO:485), DOM7h-1 (SEQ ID NO:486), DOM7h-7 (SEQ ID NO:487), DOM7h-8 (SEQ ID NO:496), DOM7h-3 (SEQ ID NO:497), DOM7h-4 (SEQ ID NO:498), DOM7h-22 (SEQ ID NO:489), DOM7h-23 (SEQ ID NO:490), DOM7h-24 (SEQ ID NO:491), DOM7h-25 (SEQ ID NO:492), DOM7h-26 (SEQ ID NO:493), DOM7h-21 (SEQ ID NO:494) или DOM7h-27 (SEQ ID NO:495) (SEQ ID NO в этом параграфе представляют собой последовательности, которые присутствуют в WO 2007080392), или

dAb8, dAb10, dAb36, dAb7h21, dAb7h22, dAb7h23, Ab7h24, Ab7h25, Ab7h26, dAb7h27, dAb7h30, dAb7h31, dAb2, dAb4, dAb7, dAb11, dAb12, dAb13, dAb15, dAb16, dAb17, dAb18, dAb19, dAb21, dAb22, dAb23, dAb24, dAb25, dAb26, dAb27, dAb30, dAb31, dAb33, dAb34, dAb35, dAb38, dAb41, dAb46, dAb47, dAb52, dAb53, dAb54, dAb55, dAb56, dAb7h1, dAb7h2, dAb7h6, dAb7h7, dAb7h8, dAb7h9, dAb7h10, dAb7h11, dAb7h12, dAb7h13 или dAb7h14.

В некоторых воплощениях dAb связывает человеческий сывороточный альбумин и содержит аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере примерно 80%, или по меньшей мере примерно 85%, или по меньшей мере примерно 90%, или по меньшей мере примерно 95%, или по меньшей мере примерно 96%, или по меньшей мере примерно 97%, или по меньшей мере примерно 98%, или по меньшей мере примерно 99% идентичности аминокислотной последовательности с аминокислотной последовательностью dAb, выбранного из группы, состоящей из:

DOM7h-2 (SEQ ID NO:482), DOM7h-6 (SEQ ID NO:485), DOM7h-1 (SEQ ID NO:486), DOM7h-7 (SEQ ID NO:487), DOM7h-8 (SEQ ID NO:496), DOM7h-22 (SEQ ID NO:489), DOM7h-23 (SEQ ID NO:490), DOM7h-24 (SEQ ID NO:491), DOM7h-25 (SEQ ID NO:492), DOM7h-26 (SEQ ID NO:493), DOM7h-21 (SEQ ID NO:494), DOM7h-27 (SEQ ID NO:495) (SEQ ID NO в этом параграфе представляют собой последовательности, которые присутствуют в WO 2007080392),

dAb7h21, dAb7h22, dAb7h23, Ab7h24, Ab7h25, Ab7h26, dAb7h27, dAb7h30, dAb7h31, dAb2, dAb4, dAb7, dAb38, dAb41, dAb7h1, dAb7h2, dAb7h6, dAb7h7, dAb7h8, dAb7h9, dAb7h10, dAb7h11, dAb7h12, dAb7h13 и dAb7h14.

В более конкретных воплощениях dAb представляет собой V_K dAb, которое связывает человеческий сывороточный альбумин и имеет аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из

DOM7h-2 (SEQ ID NO:482), DOM7h-6 (SEQ ID NO:485), DOM7h-1 (SEQ ID NO:486), DOM7h-7 (SEQ ID NO:487), DOM7h-8 (SEQ ID NO:496) (SEQ ID NO в этом параграфе представляют собой последовательности, которые присутствуют в WO 2007080392),

dAb2, dAb4, dAb7, dAb38, dAb41, dAb54, dAb7h1, dAb7h2, dAb7h6, dAb7h7, dAb7h8, dAb7h9, dAb7h10, dAb7h11, dAb7h12, dAb7h13 и dAb7h14.

В более конкретных воплощениях dAb представляет собой V_H dAb, которое связывает человеческий сывороточный альбумин и имеет аминокислотную последовательность, выбранную из dAb7h30 и dAb7h31.

В более конкретных воплощениях dAb представляет собой dAb7h.11 или dAb7h14. В примере dAb представляет собой DAb7h11-3. В другом примере dAb представляет собой DOM7h-14-10.

В других воплощениях dAb лиганд или антагонист связывает человеческий сывороточный альбумин и содержит одну, две или три из CDRs из любых вышеуказанных аминокислотных последовательностей, например одну, две или три CDRs из DAb7h11-3, DOM7h-14-10, dAb7h11 или dAb7h14.

Подходящий V_{HH} верблюдовых, который связывает сывороточный альбумин, включает описанные в WO 2004/041862 (Ablynx N.V.) и в WO 2007080392 (где V_{HH} последовательности и их нуклеиновокислотные эквиваленты включены в данную заявку посредством ссылки и являются частью раскрытия сущности изобретения настоящего текста), такие как последовательность A (SEQ ID NO:518), последовательность B (SEQ ID NO:519), последовательность C (SEQ ID NO:520), последовательность D (SEQ ID NO:521), последовательность E (SEQ ID NO:522), последовательность F (SEQ ID NO:523), последовательность G (SEQ ID NO:524), последовательность H (SEQ ID NO:525), последовательность I (SEQ ID NO:526), последовательность J (SEQ ID NO:527), последовательность K (SEQ ID NO:528), последовательность L (SEQ ID NO:529), последовательность M (SEQ ID NO:530), последовательность N (SEQ ID NO:531), последовательность O (SEQ ID NO:532), последовательность P (SEQ ID NO:533), последовательность Q (SEQ ID NO:534), где эти номера последовательностей соответствуют указанным в WO

2007080392 или WO 2004/041862 (Ablynx N.V.). В некоторых воплощениях V_{HH} верблюдовых связывает человеческий сывороточный альбумин и содержит аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере примерно 80%, или по меньшей мере примерно 85%, или по меньшей мере примерно 90%, или по меньшей мере примерно 95%, или по меньшей мере примерно 96%, или по меньшей мере примерно 97%, или по меньшей мере примерно 98%, или по меньшей мере примерно 99% идентичности аминокислотной последовательности с ALB1, описанной в WO 2007080392, или любой из SEQ ID NO:518-534, где эти номера последовательностей соответствуют указанным в WO 2007080392 или WO 2004/041862.

В некоторых воплощениях лиганд или антагонист содержит dAb против сывороточного альбумина, которое конкурирует с любым dAb против сывороточного альбумина, описанным в данной заявке, за связывание с сывороточным альбумином (например, человеческим сывороточным альбумином).

В альтернативном воплощении антагонист или лиганд содержит связывающую группировку, специфическую в отношении SA (например, человеческого SA), где указанная группировка содержит неиммуноглобулиновые последовательности, как описано в WO 2008096158, описание этих связывающих группировок, способы их получения и селекции (например, из различных библиотек) и их последовательности включены в данную заявку посредством ссылки, как часть раскрытия сущности изобретения настоящего текста).

Конъюгирование с группировкой, увеличивающей период полувыведения (например, альбумином)

В одном воплощении (одна или более) группировку, увеличивающую период полувыведения (например, альбумин, трансферрин и их фрагменты и аналоги) подвергают конъюгированию или ассоциации с TNFR1-связывающим полипептидом, dAb или антагонистом по изобретению. Примеры подходящих альбумина, фрагментов альбумина или вариантов альбумина для применения в TNFR1-связывающем формате описаны в WO 2005077042, это описание включено в данную заявку посредством ссылки и является частью раскрытия сущности изобретения настоящего текста. В частности, следующие альбумин, фрагменты альбумина или варианты альбумина можно использовать в настоящем изобретении:

SEQ ID NO: 1 (как описано в WO 2005077042, эта последовательность прямо включена в настоящее описание посредством ссылки);

фрагмент или вариант альбумина, содержащий или состоящий из аминокислот 1-387 из SEQ ID NO: 1 в WO 2005077042;

альбумин или его фрагмент или вариант, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из:

- (а) аминокислот 54-61 из SEQ ID NO:1 в WO 2005077042;
- (б) аминокислот 76-89 из SEQ ID NO:1 в WO 2005077042;
- (в) аминокислот 92-100 из SEQ ID NO:1 в WO 2005077042;
- (г) аминокислот 170-176 из SEQ ID NO:1 в WO 2005077042;
- (д) аминокислот 247-252 из SEQ ID NO:1 в WO 2005077042;
- (е) аминокислот 266-277 из SEQ ID NO:1 в WO 2005077042;
- (ж) аминокислот 280-288 из SEQ ID NO:1 в WO 2005077042;
- (з) аминокислот 362-368 из SEQ ID NO:1 в WO 2005077042;
- (и) аминокислот 439-447 из SEQ ID NO:1 в WO 2005077042;
- (к) аминокислот 462-475 из SEQ ID NO:1 в WO 2005077042;
- (л) аминокислот 478-486 из SEQ ID NO:1 в WO 2005077042; и
- (1) аминокислот 560-566 из SEQ ID NO:1 в WO 2005077042.

Другие примеры подходящих альбумина, фрагментов и аналогов для применения в TNFR1-связывающем формате описаны в WO 03076567, описание которой включено в данную заявку посредством ссылки и является частью раскрытия сущности изобретения настоящего текста. В частности, следующие альбумин, фрагменты или варианты можно использовать в настоящем изобретении.

Человеческий сывороточный альбумин, как описано в WO 03076567, например, на фиг. 3 (информация об этой последовательности прямо включена в настоящее описание посредством ссылки).

Человеческий сывороточный альбумин (HA), состоящий из одной негликозилированной полипептидной цепи из 585 аминокислот с молекулярной массой по формуле 66500 (См., Meloun, et al, FEBS Letters 55:136 (1975); Behrens, et al, Fed. Proc. 34:591 (1975); Lawn, et al, Nucleic Acids Research 9:6102-6114 (1981); Minghetti, et al, J. Biol Chem. 261:6141 (1986)).

Полиморфный вариант или аналог или фрагмент альбумина, как описано в Weitkamp, et al, Ann. Hum. Genet. 37:219 (1973).

Фрагмент или вариант альбумина, как описано в EP 322094, например, HA(1-373), HA(1-388), HA(1-389), HA(1-369) и HA(1-419) и фрагменты между 1-369 и 1-419.

Фрагмент или вариант альбумина, как описано в EP 399666, например, HA(1-177) и HA(1-200) и фрагменты между HA(1-X), где X имеет любой номер от 178 до 199.

Когда (одну или более) группировку, увеличивающую период полувыведения (например, альбумин,

трансферрин и их фрагменты и аналоги) используют для форматирования TNFR1-связывающих полипептидов, dAbs и антагонистов по изобретению, ее можно конъюгировать с использованием любого подходящего способа, например, посредством прямого слияния с TNFR1-связывающей группировкой (например, dAb против TNFR1), например, с использованием единичной нуклеотидной конструкции, которая кодирует слитый белок, где слитый белок кодируется в виде одной полипептидной цепи с группировкой, увеличивающей период полувыведения, локализованной на N-или C-конце относительно TNFR1-связывающей группировки. Альтернативно, конъюгирование может быть достигнуто с использованием пептидного линкера между группировками, например, пептидного линкера, описанного в WO 03076567 или WO 2004003019 (эти описания линкера включены в настоящее описание посредством ссылки для обеспечения примеров применения в настоящем изобретении). Как правило, полипептид, который увеличивает период полувыведения из сыворотки *in vivo*, представляет собой полипептид, который встречается в природе *in vivo* и который устойчив к деградации или удалению с помощью эндогенных механизмов, которые удаляют нежелательный материал из организма (например, человека). Например, полипептид, который увеличивает период полувыведения из сыворотки *in vivo*, можно выбрать из белков внеклеточного матрикса, белков, обнаруженных в крови, белков, обнаруженных в гематознц-фаллическом барьере или в нервной ткани, белков, локализованных в почках, печени, легких, сердце, коже или костях, в стрессовых белках, специфических для заболевания белков или белков, вовлеченных в Fc-транспорт.

В воплощениях изобретения, описанных в данном описании, вместо применения единичного вариабельного домена против TNFR1 ("dAb") в антагонисте или лиганде по изобретению, предполагают, что специалист может использовать полипептид или домен, который содержит одну или более или все 3 CDRs из dAb по изобретению, которое связывает TNFR1 (например, CDRs, перенесенные на подходящий белковый каркас или скелет, например аффитело, SpA каркас, домен рецептора LDL класса A или домен EGF). Описание в целом следует истолковывать в соответствии с обеспечением описания антагонистов с использованием таких доменов вместо dAb. В связи с этим см. WO 2008096158 для подробного описания того, как получить различные библиотеки на основании белковых каркасов, селекции и характеристики доменов из таких библиотек, описание которых включено посредством ссылки.

Поэтому в одном воплощении антагонист по изобретению содержит единичный вариабельный домен иммуноглобулина или доменное антитело (dAb), которые обладают специфичностью связывания в отношении TNFR1 или определяющих комплементарность областей такого dAb в подходящем формате. Антагонист может представлять собой полипептид, который состоит из такого dAb или состоит по существу из такого dAb. Антагонист может представлять собой полипептид, который содержит dAb (или CDRs из dAb) в подходящем формате, таком как антительный формат (например, IgG-подобный формат, scFv, Fab, Fab', F(ab')₂) или лиганд с двойной специфичностью, который содержит dAb, которое связывает TNFR1, и второе dAb, которое связывает другой целевой белок, антиген или эпитоп (например, сывороточный альбумин).

Полипептиды, dAbs и антагонисты в соответствии с изобретением можно отформатировать в виде множества подходящих антительных форматов, которые известны в данной области, таких как IgG-подобные форматы, химерные антитела, гуманизированные антитела, человеческие антитела, одноцепочечные антитела, биспецифические антитела, тяжелые цепи антител, легкие цепи антител, гомодимеры и гетеродимеры тяжелых цепей и/или легких цепей антител, антиген-связывающие фрагменты любого из вышеизложенного (например, Fv-фрагмент (например, одноцепочечный Fv (scFv), дисульфидсвязанный Fv), Fab-фрагмент, Fab'-фрагмент, F(ab')₂-фрагмент), единичный вариабельный домен (например, V_H, V_L), dAb и модифицированные варианты любого из вышеизложенного (например, модифицированные посредством ковалентного присоединения полиалкиленгликоля (например, полиэтилен гликоля, полипропиленгликоля, полибутиленгликоля) или другого подходящего полимера).

В некоторых воплощениях в изобретении предложен лиганд (например, антагонист против TNFR1), который находится в IgG-подобном формате. Такие форматы имеют стандартную четырехцепочечную структуру молекулы IgG (2 тяжелые цепи и две легкие цепи), в которой одна или более вариабельных областей (V_H и/или V_L) заменены dAb по изобретению. В одном воплощении каждая из вариабельных областей (2 V_H-области и 2 V_L-области) заменена dAb или единичным вариабельным доменом, по меньшей мере один из которых представляет собой анти-TNFR1 dAb в соответствии с изобретением. dAb(s) или единичный(е) вариабельный(е) домен(ы), которые включены в IgG-подобный формат, могут иметь одинаковую специфичность или разные специфичности. В некоторых воплощениях IgG-подобный формат представляет собой тетравалент и может иметь одну (только анти-TNFR1), две (например, анти-TNFR1 и анти-SA), три или четыре специфичности. Например, IgG-подобный формат может быть моноспецифическим и содержит 4 dAbs, которые имеют одинаковую специфичность; биспецифическим и содержит 3 dAbs, которые имеют одинаковую специфичность, и другое dAb, которое имеет другую специфичность; биспецифическим и содержит два dAbs, которые имеют одинаковую специфичность, и два dAbs, которые имеют общую, но разную специфичность; триспецифическим и содержит первое и второе dAbs, которые имеют одинаковую специфичность, третье dAb с другой специфичностью и четвертое dAb со специфичностью, отличной от первого, второго и третьего dAbs; или тетраспецифическим и содержит

четыре dAbs, каждая из которых имеет различную специфичность. Могут быть получены антиген-связывающие фрагменты IgG-подобных форматов (например, Fab, F(ab')₂, Fab', Fv, scF_v). В одном воплощении IgG-подобные форматы или антиген-связывающие фрагменты могут быть моновалентными в отношении TNFR1. Если желательна активация комплемента и/или функция антитело-зависимой клеточной цитотоксичности (ADCC), то лиганд может представлять собой IgG1-подобный формат. При необходимости, IgG-подобный формат может содержать мутантную константную область (вариант константной области тяжелой цепи IgG) для минимизации связывания с Fc-рецепторами и/или способности фиксировать комплемент (см., например, Winter et al, GB 2,209,757 B; Morrison et al, WO 89/07142; Morgan et al., WO 94/29351, December 22, 1994).

Лиганды по изобретению (например, полипептиды, dAbs и антагонисты) могут быть отформатированы в виде слитого белка, который содержит первый единичный переменный домен иммуноглобулина, который подвергают слиянию непосредственно со вторым единичным переменным доменом иммуноглобулина. При желании, такой формат может дополнительно содержать группировку, увеличивающую период полувыведения. Например, лиганд может содержать первый единичный переменный домен иммуноглобулина, который слит непосредственно со вторым единичным переменным доменом иммуноглобулина, который слит непосредственно с единичным переменным доменом иммуноглобулина, который связывает сывороточный альбумин.

Как правило, ориентация полипептидных доменов, которые имеют связывающий сайт со специфичностью связывания в отношении мишени, независимо от того, содержит ли лиганд линкер, являются вопросом выбора конструкции. Однако некоторые ориентации, с линкерами или без них, могут обеспечивать лучшие характеристики связывания, чем другие ориентации. Все ориентации (например, dAb1-линкер-dAb2; dAb2-линкер-dAb1), охватываемые изобретением, представляют собой лиганды, которые содержат ориентацию, которая обеспечивает желательные характеристики связывания, можно легко идентифицировать посредством скрининга.

Полипептиды и dAbs в соответствии с изобретением, включая dAb мономеры, димеры и тримеры, могут быть связаны с Fc-областью антитела, содержащей один или оба C_H2 и C_H3 домена и возможно шарнирную область. Например, векторы, кодирующие лиганды, связанные в виде единичной нуклеотидной последовательности с Fc-областью, можно использовать для получения таких полипептидов.

Кроме того, в изобретении предложены димеры, тримеры и полимеры вышеупомянутых dAb мономеров.

Примеры

"Наивная" селекция анти-TNFR1 dAb

Было описано два различных механизма ингибирования передачи сигнала с рецептора 1 TNF (p55) (WO 2006038027). Первый состоит в ингибировании передачи сигнала путем связывания доменного антитела с TNFR1 в эпителии, где он конкурирует непосредственно с TNFα за связывание с его рецептором. Эту конкуренцию можно определить, например, в анализе связывания рецептора *in vitro*, в котором рецептор наносят на твердую подложку и конкуренцию доменного антитела с биотинилированным TNFα за связывание с рецептором определяют путем измерения остаточного связывания биотинилированного TNFα с использованием, например, стрептавидин-HRP (пероксидаза хрена). Конкурентный ингибитор TNFR1 будет блокировать связывание TNFα с его рецептором, не оставляя TNFα сигнала. Напротив, неконкурентный ингибитор TNFR1 будет оказывать незначительное влияние на связывание TNFα с рецептором, приводя к непрерывному считыванию (read-out) для биотинилированного TNFα даже в присутствии мкМ концентраций ингибиторного dAb. Однако в функциональном клеточном анализе, например, человеческих фибробластов клеточной линии MRC5, которая после стимуляции низкими дозами TNFα (10-200 пг/мл в течение 18 ч) высвобождает IL-8, как конкурентные, так и неконкурентные ингибиторы уменьшают секрецию IL-8 дозозависимым образом. Последнее демонстрирует функциональную активность для обоих типов ингибиторов в клеточной системе. Поэтому конкретная цель заключается в выделении доменных антител, которые связывают TNFR1 и ингибируют его функциональную активность в клеточных анализах, однако эти доменные антитела не должны (по существу) конкурировать с TNFα за связывание с TNFR1.

Для выделения неконкурентных TNFR1-связывающих dAbs была разработана стратегия селекции для обогащения этого подкласса dAbs. Подход состоял в использовании полученных фирмой Domantis 4G и 6G "наивных" фаговых библиотек, фаговых библиотек, экспонирующих единичные переменные домены антител, экспрессирующиеся с лидерной последовательности GAS1 (см. WO 2005093074) для 4G и дополнительно с предварительной селекцией нагреванием/охлаждением для 6G (см. WO 04101790). Эти фаговые библиотеки инкубировали в раунде 1 с 200 нМ биотинилированного человеческого TNFR1 (R&D systems, кат. № 636-R1/CF, биотинилированный с использованием EZ-Link NHS-LC-LC-биотина (Pierce, кат. № 21343), согласно инструкциям производителя), с последующим захватом (pull-down) на стрептавидин-покрытых магнитных шариках. В раундах 2 и 3 фаг предварительно инкубировали с TNFR1 (200 нМ - раунд 2, 75 нМ - раунд 3) и затем с биотинилированным TNFα (Peprotech, кат. № 300-01 A) (200 нМ - раунд 2, 75 нМ - раунд 3) и с последующим захватом на стрептавидин-покрытых маг-

нитных шариках. Во всех раундах шарики промывали для удаления слабо связывающего фага и связанный фаг элюировали путем переваривания трипсином перед амплификацией. Обоснование заключается в том, что те dAbs, которые способны связывать TNFR1 в присутствии TNF α , будут специфически обогащаться, тогда как те, конкурируют с TNF α , не будут захватываться, поскольку этот эпитоп требуется для TNF α связывания с магнитными шариками. Используя эту экспериментальную схему, выполняли 3 раунда фаговой селекции, и оба раунда 2 и 3 клонировали в экспрессирующий вектор pDOM5 *E. coli* (см. PCT/EP2008/067789; WO 2009/002882), с последующей экспрессией и скринингом dAbs в отношении связывания TNFR1 на BIAcore™. Вектор pDOM5 представляет собой вектор на базе pUC119. Экспрессия белков запускается LacZ-промотором. Лидерная последовательность GAS1 (см. WO 2005/093074) обеспечивает секрецию выделенных, растворимых dAbs в периплазму и супернатант культуры *E. coli*. dAbs клонируют с помощью Sall/NotI в этом векторе, который присоединяет мус-метку на С-конце dAb. Связывающие dAbs экспрессировали в масштабе 50 мл и аффинно очищали для функциональной характеристики. Она состояла в определении ингибирования TNF α -опосредованной передачи сигнала в анализе клеток MRC5 (как описано ниже), а также ингибирования связывания TNF α с TNFR1 в анализе связывания рецепторов (как описано ниже). Скрининг 6000 супернатантов обнаружил много TNFR1-связывающих агентов. Однако подавляющее большинство либо связано с неподходящим эпитопом, следовательно, не имеет активности ни в клеточном анализе, ни в анализе связывания рецепторов, либо были конкурентными, как показано в анализе связывания рецепторов. Несмотря на это большинство, анализ последовательностей этих dAbs, которые 1) связывали TNFR1 на BIAcore (Фиг. 1), 2) ингибировали TNF α в анализе клеток MRC5 (Фиг. 2), 3) не демонстрируя TNF α конкуренции в анализе связывания рецепторов (Фиг. 3), идентифицировал пять уникальных dAbs (данные для DOM1h-543 не показаны на Фиг.). Эти пять dAbs представляли собой: DOM1h-509, DOM1h-510, DOM1h-543, DOM1h-549 и DOM1h-574.

Тестирование созревания выбранных dAbs посредством склонного к ошибкам мутагенеза

Для того чтобы определить способность к созреванию DOM1h-509, DOM1h-510, DOM1h-543, DOM1h-549 и DOM1h-574, с помощью допускающей ошибки ПЦР получали библиотеки dAb мутантов, используя набор Genemorph II (Stratagene (San Diego, США) кат. № 200550) согласно инструкциям производителя. Анализ последовательностей выявил, что эти библиотеки имеют среднюю скорость мутаций примерно 2% на аминокислотном уровне. Эти библиотеки клонировали в фаговый вектор pDOM4 и экспрессировали на фаге. pDOM4 представляет собой нитчатый фаговый (fd) дисплейный вектор, который основан на fd векторе с мус-меткой, и где белковую последовательность можно клонировать между рестрикционными сайтами для обеспечения слияния белок-ген III. Гены, кодирующие dAbs, клонировали в виде Sall/NotI фрагментов.

Селекцию в отношении улучшенных связывающих агентов делали в течение трех последовательных раундов инкубации с уменьшающимися количествами биотинилированного человеческого TNFR1 (R&D Systems) (50 нМ (раунд 1), 5 нМ (раунд 2) и 0,5 нМ (раунд 3)). После трех раундов селекции гены dAb клонировали в экспрессирующий вектор pDOM5 *E. coli*, экспрессировали и супернатанты подвергали скринингу с помощью BIAcore в отношении улучшения в кинетике связывания. Варианты, происходящие из всех пяти родительских линий, подвергали скринингу; dAbs из линии DOM1h-574 демонстрировали значительные улучшения в скорости диссоциации при скрининге с помощью BIAcore. Эти dAbs с наиболее выраженными улучшениями в скорости диссоциации очищали и характеризовали в анализе клеток MRC5 (табл. 1 и фиг. 4), лучшие dAbs представляли собой: DOM1h-574-7, DOM1h-574-8, DOM1h-574-10, DOM1h-574-11, DOM1h-574-12 и DOM1h-574-13. Из исследования этих dAbs авторы изобретения оценивали и идентифицировали положения и мутации, которые могут быть ответственны за улучшение аффинности, а именно: V30G, G44D, L45P, G55D, H56R и K94I (нумерация Kabat). В поиске аддитивного эффекта авторы изобретения получили новые варианты dAb, которые объединяют эти специфические мутации в одном dAb. Новые варианты, сконструированные с использованием матрицы DOM1h-574, представляли собой: DOM1h-574-14 (G55D, H56R и K94I), DOM1h-574-15 (G55D и K94I), DOM1h-574-16 (L45P, G55D, H56R и K94I), DOM1h-574-17 (L45P, G55D и K94I), DOM1h-574-18 (V30G, G44D, G55D, H56R и K94I) и DOM1h-574-19 (V30G, G44D, G55D и K94I) (Фиг. 5). Характеристика этих вариантов в отношении эффективности в анализе клеток MRC5 и аффинности к TNFR1 в BIAcore идентифицировала дополнительные улучшения (табл. 1). Наиболее эффективным dAb было DOM1h-574-16.

Таблица 1. Краткий обзор BIAcore аффинностей и эффективностей в анализе клеток MRC5 для родительского DOM1h-574 и dAbs, идентифицированных во время тестирования созревания и сконструированных посредством рекомбинации полезных мутаций. DOM1h-574-16 объединяет в себе самую высокую аффинность, идентифицированную в BIAcore, с самой высокой эффективностью в анализе клеток MRC5. Если значения не определены, то это указано как (н/о).

	<i>BIAcore K_D (нМ)</i>	<i>MRC-5 EC₅₀ (нМ)</i>
DOM1h-574-8	5,7	10
DOM1h-574-11	200	800
DOM1h-574-12	23	130
DOM1h-574-13	44	300
DOM1h-574-14	n/o	n/o
DOM1h-574-15	20	300
DOM1h-574-16	1,0	8
DOM1h-574-17	8,4	20
DOM1h-574-18	4,1	17
DOM1h-574-19	n/o	140

Значения EC₅₀ определяли с помощью Graphpad Prism. По оценкам, значение EC₅₀ для DOM1h-574 приблизительно 200 раз больше значения EC₅₀ для DOM1h-574-16.

Видовая перекрестная реактивность DOM1h-574-16

Значительное преимущество dAb против TNFR1 заключается в перекрестной реактивности между различными видами. Учитывая ограниченную консервативность последовательности внеклеточного домена TNFR1 между мышью, собакой, яванским макаком и человеком (фиг. 6), можно было бы только в исключительных случаях ожидать распознавание TNFR1 этих различных видов любым антителом или единичным варибельным доменом со сходными аффинностями. Поэтому авторы изобретения тестировали способность DOM1h-574-16 связываться на BIAcore с TNFR1 мыши (R&D systems, кат. № 425-R1-050/CF), TNFR1 собаки (R&D Systems, кат. № 4017-TR-025/CF) и TNFR1 человека (R&D Systems). Для экспериментов на мышах TNFR1 биотинилировали с использованием EZ-Link NHS-LC-LC-биотина (Pierce, кат. № 21343) согласно инструкциям производителя, с последующим связыванием биотинилированного TNFR1 со стрептавидин-покрытым чипом BIAcore (эксперименты на мышах). Для TNFR1 человека и собаки использовали амин-связанный TNFR1. Затем DOM1h-574-16 наносили на TNFR1 человека, мыши и собаки и связывание контролировали на BIAcore. Примеры связывания для различных видов показаны на фиг. 7 и 8 с кратким описанием результатов в табл. 2. Ясно, что DOM1h-574-16 демонстрирует высокоаффинное связывание с TNFR1 различных видов, в отличие от ранее описанного (WO 2008149148) конкурентного dAb против TNFR1 DOM1h-131-206, которое практически не демонстрировало связывания с TNFR1 мыши и только очень слабое связывание с TNFR1 собаки.

Таблица 2. Аффинность связывания DOM1h-131-206 и DOM1h-574-16 для TNFR1 мыши, собаки и человека, как определено с помощью BIAcore. *= слишком слабая аффинность для определения с помощью BIAcore (более мкМ)

	<i>TNFR1 мыши</i>	<i>TNFR1 собаки</i>	<i>TNFR1 человека</i>
	<i>(K_D)</i>	<i>(K_D)</i>	<i>(K_D)</i>
DOM1h-131-206	n/o*	> 500 нМ	0,47 нМ
DOM1h-574-16	20 нМ	20 нМ	1 нМ

Данные оценивали с использованием программного пакета Bioevaluation 3.1

Далее оценивали способность DOM1h-574-16 ингибировать TNFα-опосредованную цитотоксичность мышинных клеток (L929) и ингибирование TNFα-опосредованного высвобождения IL-8 клетками яванского макака (CYNOM-K1). Стандартные анализы клеток мыши L929 и CYNOM-K1 выполняли, как описано ранее (WO 2006038027) и ниже. Кратко, мышинные клетки L929 инкубировали в течение ночи с 100 пг/мл TNFα мыши в присутствии актиномицина D и диапазона доз DOM1h-574-16. Через 18 ч проверяли жизнеспособность клеток и строили график относительно концентрации DOM1h-574-16. В случае анализа клеток яванского макака CYNOM-K1, клетки стимулировали TNFα (200 пг/мл) в течение 18 ч в присутствии диапазона доз DOM1h-574-16. После инкубации удаляли среду и определяли уровень IL-8. Процент нейтрализации наносили на график относительно концентрации DOM1h-574-16. Для обоих типов клеток, DOM1h-574-16 было способно эффективно ингибировать TNFα-опосредованные эффекты. Его активность составляла 250 нМ в стандартном анализе на основе мышинных клеток L929 и примерно 10 нМ в анализе клеток яванского макака CYNOM-K1 (фиг. 9 и 10).

Эти результаты демонстрируют функциональную, видовую перекрестную реактивность DOM1h-574-16 в клеточных анализах.

Созревание аффинности DOM1h-574

На основании этого теста созревания и результатов комбинирования мутантов было решено использовать DOM1h-574-14 в качестве матрицы для дальнейшего созревания аффинности. Хотя это конкретное dAb не было наиболее эффективным, оно было выбрано, поскольку не имеет мутаций в каркас-

ной области по сравнению с каркасными областями зародышевой линии DP47. Для созревания аффинности, CDRs из DOM1h-574-14 рандомизировали путем амплификации CDRs с использованием следующих олигонуклеотидов: AS1029 и AS339 (CDR1), AS1030 и AS339 (CDR2) и AS1031 и AS339 (CDR3). Второй ПЦР-фрагмент для каждой библиотеки получали с использованием следующих олигонуклеотидных комбинаций: AS1031' и AS9 (CDR1), AS1032 и AS9 (CDR2), AS1033 и AS9 (CDR3). Используя SOE-ПЦР (ПЦР-сплайсинг) (Horton et al. *Gene*, 77, p61 (1989)) два CDR1 ПЦР-продукта объединяли с получением CDR1 библиотеки, CDR2 продукты для CDR2 библиотеки и CDR3 продукты для CDR3 библиотеки. Для всех реакций SOE-продукт затем амплифицировали с помощью "гнездных" (nested) праймеров AS639 и AS65 и лигировали Sall/NotI в вектор pIE2aA², описанный в WO 2006018650. Олигонуклеотиды для рандомизации (AS1029, AS1030 и AS1031) состояли из фиксированных положений (обозначенных прописной буквой, и в этом случае 100% олигонуклеотидов имеют указанный нуклеотид в этом положении) и смешанной нуклеотидной композиции, обозначенной строчной буквой, и в этом случае 85% олигонуклеотидов будут иметь доминантный нуклеотид в этом положении, а 15% будут иметь равное расщепление между оставшимися тремя нуклеотидами. Три различные библиотеки получали с использованием ДНК-дисплейной конструкции pIE2aA². Аликвоту библиотеки использовали для трансформации *E. coli* и секвенировали. По сравнению с родительскими клонами, библиотеки созревания аффинности содержали много мутаций в CDRs. Селекцию выполняли с использованием компартментализации *in vitro* в эмульсиях и ДНК-дисплея через scArc ДНК-связывающий белок (см. WO 2006018650). В общей сложности выполняли тринадцать раундов селекции, сохраняя отдельно библиотеки. После четырех раундов равновесной селекции с 20, 20, 10 и 10 нМ биотинилированного человеческого TNFR1 (R&D Systems) следовало семь раундов селекции по скорости диссоциации в присутствии 130 нМ небитинилированного hTNFR1 и 5 нМ биотинилированного hTNFR1 в течение вплоть до 150 мин. Немеченый hTNFR1 служил конкурентом. Селекции также проводили с использованием объединенных библиотек (14 раундов селекции в целом для объединенных библиотек). Пригодность библиотеки в процессе селекции анализировали с помощью ПЦР в режиме реального времени. Принцип используемого метода заключается в следующем: Титрование *in vitro* поликлональной пригодной популяции с помощью кПЦР (количественная ПЦР) обеспечивает полуколичественное измерение средней аффинности поликлональной популяции dAb посредством измерения количества кодирующей ДНК в комплексе с dAb-scArc белком, который захватывается поверхностно-связанным антигеном после реакции экспрессии *in vitro* в условиях раствора (без генотип-фенотипической связи). Чем выше фракция вводимой ДНК, которую извлекают, тем более эффективной является поликлональная популяция dAb. Подходящими точками сравнения являются уровни связывания родительского клона с неспецифической поверхностью, покрытой неподходящим антигеном, и специфическое связывание с поверхностью, покрытой целевым антигеном. ДНК-матрицы, извлеченные во время разных стадий селекции, разбавляли до 1,7 нМ концентрации в 0,1 мг/мл растворе РНК. Реакции экспрессии *in vitro* выполняли в объеме 10 мкл EсоPro T7 экстракта *E. coli*, дополненного 0,3 мкл 100 мМ окисленного глутатиона, 0,05 мкл 340 нМ анти-НА mAb 3F10 от Roche и 0,5 мкл 1,7 нМ ДНК-матрицы. Лунки планшетов Strep ThermoFast покрывали биотинилированным hTNFR1 целевым антигеном (0,1 мкл 30 мМ концентрата/лунку) или отрицательным контролем БСА (0,1 мкл 2 мг/мл концентрата/лунку) в течение 1 часа при комнатной температуре, с последующими тремя промывками буфером С (10 мМ Tris, 100 мМ KCl, 0,05% Tween 20, 5 мМ MgCl₂ и 0,1 мМ EDTA). Реакции экспрессии *in vitro* инкубировали при 25°C в течение трех часов, затем разбавляли до 100 мкл с использованием буфера С, вносили две 50 мкл аликвоты в лунки планшетов Strep ThermoFast (ABgene, UK), предварительно покрытые биотинилированным hTNFR1 или БСА, инкубировали в течение еще одного часа при комнатной температуре и промывали три раза буфером С для удаления несвязанной ДНК. Связанные молекулы ДНК амплифицировали с использованием олигонуклеотидов AS79 и AS80 и iQ SYBR Green Supermix (Bio-Rad Laboratories, кат. № 170-8880), которые использовали согласно инструкциям производителя, и циклы амплификации представляли собой: 2 мин 94°C, затем 40 циклов по 15 с 94°C, 30 с 60°C и 30 с 72°C. Количество ДНК определяли на аппарате BioRad MiniOpticon для ПЦР в режиме реального времени (Bio-Rad Laboratories, Hercules CA) и анализировали с использованием программного обеспечения Opticon Monitor, версия 3.1.32 (2005), предложенного Bio-Rad Laboratories. Стандартная кривая образца с известной концентрацией ДНК покрывала диапазон от 500 до 5×10⁸ молекул на реакцию. Вплоть до десятого раунда селекции пригодность библиотеки увеличивалась, поскольку в каждом раунде извлекается больше ДНК, чем в предыдущих раундах, что указывает на то, что среднее число связывающихся dAbs увеличивалось. С этого момента не было замечено увеличения в уровне извлеченной ДНК, как определяли с помощью ПЦР в режиме реального времени, что означает, что дополнительные раунды селекции не давали значительных дальнейших улучшений аффинности dAb.

Выбранную популяцию из раундов 9 и 14 клонировали в вектор pDOM13 (см. WO 2008/149148), секвенировали, экспрессировали и анализировали с помощью BIAcore в отношении констант скорости диссоциации в неочищенной форме.

Было обнаружено, что разнообразие библиотеки значительно уменьшалось с количеством клонов, демонстрирующих улучшенные константы скорости диссоциации (2-3 раза), как определено в результате скрининга супернатанта с помощью BIAcore dAb. Секвенирование ДНК этих улучшенных dAbs иденти-

фицировало от DOM1h-574-25 до DOM1h-574-40.

Полезные мутации, идентифицированные на основе этих dAbs, приведены ниже независимо для каждой CDR (нумерация в соответствии с Kabat):

CDR1: V30 подвергают полезной мутации в I, L или F.

CDR2: S52 подвергают полезной мутации в A или T,
N52a подвергают полезной мутации в D или E,
G54 подвергают полезной мутации в A или R,
T57 подвергают полезной мутации в R, K или A,
A60 подвергают полезной мутации в D, S, T или K,
D61 подвергают полезной мутации в E, H или G,

S62 подвергают полезной мутации в A или T,

CDR3: E100 подвергают полезной мутации в Q, V, A, D или S,

D101 подвергают полезной мутации в E, V, H или K.

Во-первых, CDR1+2 клонов DOM1h-574-30, -31, -38 и -39 подвергали рекомбинации в мини-библиотеке с CDR3s клонов DOM1h-574-25, -27, -28, -29 и -32. Эти dAbs выбрали, поскольку они представляли dAbs с наибольшими улучшениями в BIAcore аффинности, и поэтому комбинации этих dAbs будут иметь наилучший шанс для идентификации новых последовательностей с увеличенной аффинностью. Полученные рекомбинантные dAbs представляли собой от DOM1h-574-65 до DOM1h-574-79 и от DOM1h-574-84 до DOM1h-574-88, из которых DOM1h-574-72 (SEQ ID NO: 2) было наиболее эффективным. Это dAb впоследствии использовали для оценки полезности индивидуальных аминокислотных мутаций посредством использования -72 в качестве матрицы и введения аминокислотных замен для получения клонов от DOM1h-574-89 до DOM1h-574-93, от DOM1h-574-109 до DOM1h-574-149 и от DOM1h-574-151 до DOM1h-574-180. Большинство этих клонов экспрессировали, очищали и анализировали в отношении связывания на BIAcore, эффективности в анализе клеток MRC5 и стабильности к протеазам, как определяли посредством устойчивости к перевариванию трипсином. Устойчивость к протеазе определяли путем инкубации dAb при 1 мг/мл в PBS с уменьшающимися количествами трипсина (Promega, трипсин V511A). Инкубацию осуществляли при 5 различных концентрациях трипсина (34, 17, 8,5, 4,25 и 2,13 мкг/мл), а также с контролем без трипсина. После инкубации при 37°C в течение трех часов протеолитическую реакцию останавливали путем добавления красителя загрузки, и количества остаточного, нерасщепленного dAb определяли в системе LabChip 90 (Caliper Life Sciences). Наиболее улучшенные клоны имеют примерно 30-кратное улучшение эффективности по сравнению с DOM1h-574-16, исходным dAb, используемым для созревания аффинности. Наиболее эффективными в анализе клеток MRC5 являются: DOM1h-574-109, DOM1h-574-132, DOM1h-574-135, DOM1h-574-138, DOM1h-574-156, DOM1h-574-162 и DOM1h-574-180 (фиг. 11).

Неожиданно обнаружили, что структурные детерминанты для аффинности/эффективности, с одной стороны, и протеазной устойчивости, с другой стороны, являются различными. Хотя большинство перечисленных мутаций улучшали аффинность к суб-нМ диапазону, как определено с помощью BIAcore, они также приводили к пониженной устойчивости к трипсину (см. WO 2008149143 и WO 2008149148 для более подробного описания подходящих анализов для определения протеазной устойчивости dAbs). С другой стороны, мутация D101V (нумерация Kabat) очень часто была ассоциирована с лучшей протеазной устойчивостью, хотя и за счет примерно двукратного уменьшения dAb аффинности по сравнению с другой тестируемой последовательностью. Наиболее протеазоустойчивые dAbs представляют собой: DOM1h-574-93, DOM1h-574-123, DOM1h-574-125, DOM1h-574-126, DOM1h-574-129, DOM1h-574-133, DOM1h-574-137 и DOM1h-574-180 (фиг. 12).

Характеристика наиболее перспективных DOM0100 dAbs

На основании данных по BIAcore связыванию и эффективности анализа клеток MRC5 выбрали субпопуляцию из 12 dAbs DOM0100 для дополнительной характеристики кинетики связывания с TNFR1, эффективности в клеточных анализах и биофизических свойств. Для всех этих экспериментов dAbs экспрессировали в *E. coli* и очищали с использованием Protein A streamline с последующим диализом в PBS. Для этой характеристики использовали 12 dAbs: DOM1h-574-72, DOM1h-574-109, DOM1h-574-126, DOM1h-574-133, DOM1h-574-135, DOM1h-574-138, DOM1h-574-139, DOM1h-574-155, DOM1h-574-156, DOM1h-574-162 и DOM1h-574-180. Для некоторых экспериментов DOM1h-574-16 включают в качестве ссылки (фиг. 13).

Связывающие свойства DOM0100 dAbs (dAbs против TNFR1) BIAcore использовали для определения скоростей ассоциации и диссоциации различных dAbs и таким образом устанавливали их аффинность связывания в отношении человеческого и мышинного TNFR1. Эксперименты проводили с использованием биотинилированного TNFR1 (R&D Systems) соответствующего вида, связанного со стрептавидин-покрытыми BIAcore чипами с последующим введением диапазона концентраций dAbs. Результаты представлены в табл. 3. Все dAbs демонстрируют высокую аффинность связывания с человеческим

TNFR1 (KD менее 350 пМ), а также хорошую аффинность в отношении мышинового TNFR1 (KD менее 7 нМ). Эта разница в аффинности dAb примерно в 20 раз между человеческим и мышинным TNFR1 является достаточно неожиданной, с учетом ограниченной гомологии последовательностей между мышинным и человеческим TNFR1, и может указывать на нацеливание на высококонсервативный мотив в рецепторе.

Таблица 3. BIAcore анализ ассоциации и диссоциации DOM0100 dAbs для человеческого и мышинового TNFR1. Наиболее эффективные dAbs против человеческого TNFR1 также могут быть наиболее эффективными dAbs против мышинового TNFR1, например DOM1h-574-138 и DOM1h-574-156.

DOM0100 dAb	Человек			Мышь		
	<i>K_{on}</i>	<i>K_{off}</i>	<i>KD</i>	<i>K_{on}</i>	<i>K_{off}</i>	<i>KD</i>
	($\times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$)	($\times 10^{-5} \text{ c}^{-1}$)	(нМ)	($\times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$)	($\times 10^{-4} \text{ c}^{-1}$)	(нМ)
DOM1h-574-72	2,5	8,4	350	1,0	6,8	6,9
DOM1h-574-109	2,4	5,5	230	1,2	3,3	2,8
DOM1h-574-126	3,8	7,9	210	1,6	6,8	4,4
DOM1h-574-133	2,6	8,8	340	1,4	7,5	5,2
DOM1h-574-135	2,5	5,2	210	1,1	4,5	3,8
DOM1h-574-138	2,5	3,8	150	1,3	3,0	2,4
DOM1h-574-139	1,4	3,7	270	0,7	3,0	4,4
DOM1h-574-155	2,4	4,3	180	1,1	3,3	3,7
DOM1h-574-156	3,0	4,3	150	1,4	3,0	2,1
DOM1h-574-162	2,9	4,4	150	1,4	3,4	2,5
DOM1h-574-180	2,7	4,1	150	1,2	3,2	2,7

Биофизические свойства DOM0100 dAbs

В DOM0100 dAbs дополнительно характеризовали в отношении их биофизических свойств, которые включают их протеазную устойчивость, термостабильность и состояние в растворе. Протеазную устойчивость определяли путем инкубации dAb при 1 мг/мл в PBS с уменьшающимися количествами трипсина (Promega, V511A трипсин). Инкубацию выполняли при 5 различных концентрациях трипсина (34, 17, 8,5, 4,25 и 2,13 мкг/мл), а также с контролем без трипсина. После инкубации при 37°C в течение трех часов протеолитическую реакцию останавливали путем добавления красителя загрузки и количество остаточного, нерасщепленного dAb определяли в системе LabChip 90 (Caliper Life Sciences). Количества определяли в виде процента количества, присутствующего в контрольной реакции, и суммировали в табл. 4. Термостабильность DOM0100 dAbs определяли с использованием прибора (MicroCal, MA) для дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC). dAbs при 1 мг/мл в PBS инкубировали в данном приборе и определяли температуру плавления. Результаты суммированы в табл. 4. Наконец, состояние dAbs в растворе определяли с использованием эксклюзионной хроматографии и многоугольного лазерного светорассеяния (SEC-MALLS). dAbs впрыскивали на SEC-MALLS при 1 мг/мл в PBS и определяли массу основного пика. DOM0100 dAbs можно было разделить на две группы, либо мономерную, либо димерную, на основании их состояния в растворе. Для обобщения результатов см. табл. 4.

Таблица 4. Краткий обзор биофизических свойств DOM0100 dAbs. Комбинация свойств в dAb должна быть нацелена на высокую устойчивость к трипсину, высокую термостабильность и мономерное состояние в растворе во избежание сшивания рецепторов и последующего агонизма или отсутствия активности. В таблице приведена остаточная активность после 3 ч инкубации при 37°C с 34 мкг/мл трипсина в виде процента активности при t0. Температуру плавления (Т.пл.) определяли с помощью DSC, а состояние в растворе с помощью SEC-MALLS. В таблице показано, что наиболее устойчивое к трипсину dAb (DOM1h-574-133) является димерным и поэтому нежелательным. dAbs с наилучшей комбинацией свойств представляют собой: DOM1h-574-109, DOM1h-574-156 и DOM1h-574-162. Когда указанные значения были не определены (н/о).

DOM0100 dAb	Устойчивость к трипсину	Т.пл.	Состояние в растворе
	(% остаточной активности)		
DOM1h-574-72	15	56	Мономер (70%)
DOM1h-574-109	23	55,2	Мономер (70%)
DOM1h-574-125	н/о	53,5/57,2	мало данных
DOM1h-574-126	50	55,4/59,6	мало данных
DOM1h-574-133	60	57,6/59,6	Димер (90%)
DOM1h-574-135	5	51,5	Мономер (90%)
DOM1h-574-138	17	54/56,9	Равновесие мономер/димер
DOM1h-574-139	2	52,1/55,1	мало данных

DOM1h-574-155	7	53	Мономер (75%)
DOM1h-574-156	12	55	Мономер (90%)
DOM1h-574-162	10	54,2	Мономер (90%)
DOM1h-574-180	5	53,2	Мономер (75%)

Функциональная характеристика DOM0100 dAbs

DOM0100 dAbs характеризовали в отношении функциональной активности и межвидовой реактивности с использованием анализа человеческих клеток MRC-5, мышинной клеточной линии L929 и клеточной линии яванского макака CYNOM-K1, описанных ниже. Для функционального ингибирования передачи сигнала с TNFR1 человека, клеточную линию человеческих фибробластов MRC-5 инкубировали с диапазоном доз dAb и затем стимулировали в течение 18 ч 200 пг/мл TNF α (Peprotech) (за исключением того, что 20 пг/мл мышинного TNF α (R&D Systems) использовали для анализа L929). После этой стимуляции среду удаляли и уровни IL-8 в среде, продуцируемые клетками в ответ на TNF α , определяли с использованием ABI8200 (Applied Biosystems). Способность dAbs блокировать секрецию IL-8 представляет собой функциональный показатель (read-out) того, насколько хорошо они ингибируют TNFR1-опосредованную передачу сигнала. Результаты тестирования 12 DOM0100 dAbs в анализе клеток MRC5 представлены в табл. 5. Функциональную перекрестную реактивность мыши определяли с использованием мышинной клеточной линии L929, в которой оценивали уровень защиты, обеспечиваемый 12 DOM0100 dAbs против TNF α -индуцированной цитотоксичности. В этом анализе клетки снова инкубировали в диапазоне доз dAb с последующей стимуляцией TNF α в присутствии актиномицина. После ночной инкубации определяли жизнеспособность клеток и наносили на график относительно концентрации dAb. DOM0100 dAbs защищали против TNF α цитотоксичности и давали значения ND50 в диапазоне 20-40 нМ. Различия в эффективности DOM0100 dAbs, наблюдающиеся между человеческими клетками MRC5 и мышинными клетками L929, имеют такой же порядок величины, что и различия в аффинности, определенные с помощью BIAcore. Наконец, перекрестную реактивность dAbs яванского макака тестировали с использованием клеточной линии CYNOM-K1. Кратко, dAb инкубировали с клетками CYNOM-K1 (ECACC 90071809) (5×10^3 клеток/лунку) в течение одного часа при 37°C на плоскодонном планшете для культивирования клеток. Добавляли рекомбинантный человеческий TNF α (Peprotech) (конечная концентрация 200 пг/мл) и планшеты инкубировали в течение 18-20 ч. Уровень секреции IL-8 затем измеряли в культуральном супернатанте с использованием разработанной системы DuoSet ELISA (R&D Systems, кат. № DY208), согласно инструкциям производителя (номер документа 750364.16, версия 11/08). ND50 определяли путем нанесения на график концентрации dAb против процента ингибирования секреции IL-8. Результаты для DOM0100 dAbs представлены в табл. 5.

Таблица 5. Данные о функциональной активности DOM0100 dAbs в клеточных анализах для различных видов. Все представленные значения представляют собой значения ND50 (в нМ), определенные в соответствующем клеточном анализе, в то время как н/о означает "не определяли". Хотя разница между DOM0100 dAbs в анализе MRC5 является ограниченной, отсюда следует одна и та же тенденция, как наблюдали в анализах мышинных клеток и клеток яванского макака. Среди видов наиболее эффективными являются dAbs DOM1h-574-156, DOM1h-574-109 и DOM1h-574-138. Для анализа MRC5 авторы изобретения брали кривые, которые рассматривали как сигмоидальные. Средние значения из этих кривых представлены в таблице.

DOM0100 dAb	Человек	Мышь	Яванский макак
	MRC5	L929	CYNOM-K1
	нМ	нМ	нМ
DOM1h-574-72	2,7	46	2,3
DOM1h-574-109	1,8	63	1,6
DOM1h-574-125		35	1,2
DOM1h-574-126	1,9	35	1,2
DOM1h-574-133	2,1	110	1,7
DOM1h-574-135	1,8	47	1,5
DOM1h-574-138	1,4	23	1,2
DOM1h-574-139	1,1	28	1,8
DOM1h-574-155	2,1	67	1,6
DOM1h-574-156	0,9	22	н/о
DOM1h-574-162	1,2	27	н/о
DOM1h-574-180	1,9	34	н/о

Эпитопное картирование для DOM0100 dAbs

Поскольку связывающий эпитоп на TNFR1 DOM0100 dAbs может коррелироваться с механизмом действия, многочисленные усилия были предприняты для определения того, какие остатки в TNFR1 распознаются DOM0100 dAbs. Для определения эпитопа было выбрано два экспериментальных подхода: 1) BIAcore эпитопная конкуренция и 2) пептидное сканирование с использованием частично перекрывающихся пептидов.

1) BIAcore эпитопная конкуренция.

Качественный подход к определению того, существует ли конкуренция между двумя различными антителами или фрагментами антител в отношении одного эпитопа на TNFR1 можно осуществить с помощью BIAcore (Malmberg, J. Immunol. Methods 183, p7 (1995)). Для этой цели биотинилированный TNFR1 наносят на BIAcore SA-чип с последующими введениями различных dAbs или антител для установления связывающих уровней для каждого антитела в отсутствие какого-либо конкурирующего антитела (фрагмента). Затем введения повторяют, используя такую же концентрацию антитела (фрагмента), но теперь сразу после введения антитела, с которым должна быть определена конкуренция. Связанное антитело (фрагмент) количественно определяют в Резонансных Единицах (RU) и сравнивают в присутствии и в отсутствие второго антитела. Если между двумя антителами (фрагментами) нет никакой конкуренции, то число связанных RU будет идентично в присутствии и в отсутствие другого антитела. Напротив, если конкуренция существует, то будет незначительное число или не будет связанных RU во время введения второго антитела (фрагмента). Для DOM1h-574-16 было показано, что число резонансных единиц, связанных в присутствии или в отсутствие TNF α -конкурентного dAb (DOM1h-131-511 (см. WO 2008149144)) и mAb (mAb225 (R&D systems; кат. № MAB225) не изменялось, что указывает на то, что это новый эпитоп для упомянутых dAb и mAb (фиг. 14 и 15). TNFR1 представляет собой многодоменный рецептор, состоящий из четырех цистеин-богатых доменов. Домены два и три ответственны за связывание TNF α (Banner et al., Cell, 73, p431 (1993)), в то время как первый домен, также известный как домен для предварительной сборки лиганда (PLAD), облегчает предварительную сборку рецептора перед связыванием TNF α (Chan et al. Science, vol 288, p2351 (2000)). Конкуренция с известным PLAD-связывающим mAb клоном 4.12 (поставляется компанией Invitrogen, кат. № Zymed 33-0100) на BIAcore была очень ограниченной, демонстрируя в лучшем случае уменьшение на 20% числа RU для клона 4.12, связанного в присутствии DOM0100 dAb (DOM1h-574-16) по сравнению с его отсутствием (фиг. 16). Это означает, что подавляющее большинство эпитопов, распознаваемых DOM1h-574-16, не распознаются клоном 4.12. Единственным dAb, показывающим полную конкуренцию с DOM1h-574-16, было другое dAb DOM0100, выделенное во время селекции: DOM1h-510 (фиг. 17). Поскольку DOM0100 dAb демонстрирует перекрестное связывание с мышинным TNFR1, такие же эксперименты можно выполнить на мышинном TNFR1, нанесенном на BIAcore чипы для установления того, существует ли конкуренция с анти-мышинным TNFR1, неконкурентным dAb DOM1m-21-23 (см. WO 2006038027). Поразительно, что никакой конкуренции не наблюдалось между DOM1m-21-23 и DOM0100 dAb DOM1h-574-16 (фиг. 18). Уникальное свойство DOM1h-574 dAbs перекрестно реагировать с мышью также подчеркивает, что новый эпитоп должен распознаваться, поскольку ни одно из вышеупомянутых dAbs или антител (DOM1h-131-511, mAb225, клон 4.12 и DOM1m-21-23) не демонстрирует какой-либо значительной перекрестной реактивности с мышью/человеком.

2) Пептидное сканирование TNFR1.

Для того чтобы установить, распознается ли какой-либо линейный эпитоп на TNFR1 созданной авторами изобретения линейной dAb DOM1h-574, сканирующие 15-мерные пептиды, где каждый смещен на три остатка, синтезировали для того, чтобы покрыть полный внеклеточный домен TNFR1. Каждый из этих пептидов содержал биотиновую группу, которую использовали для связывания с различными сенсорными наконечниками прибора ForteBio Octet (Menlo Park, CA, США). Прибор ForteBio Octet использует биослойную интерферометрию (BLI, Bio-Layer Interferometry), биосенсорную технологию без метки, которая позволяет измерять молекулярные взаимодействия в режиме реального времени. Прибор Octet освещает белым светом биосенсор и собирает отраженный свет. Любое изменение числа молекул, связанных с биосенсорным наконечником, вызывает сдвиг в этой картине интерференции отраженного света и определяется в режиме реального времени. В этом эксперименте каждый наконечник покрывали разным пептидом и инкубировали с DOM1h-574-16 dAb, и контролировали связывание dAb с каждым наконечником. Подавляющее большинство наконечников не демонстрировало надежного связывания. Три пептида вместе с отрицательным контрольным пептидом, который не показал какого-либо связывания на BioForte Octet, связывали со streptavidin-покрытым BIAcore чипом и определяли связывание DOM1h-574-16, DOM1h-131-511 и DOM1m-21-23 с этими пептидами (фиг. 19, 20 и 21). Только DOM0100 dAb (DOM1h-574-16) продемонстрировало связывание с тремя специфическими пептидами, в то время как ни одно из других dAbs не продемонстрировало какого-либо связывания. Никакого связывания для dAbs не наблюдали для отрицательного контрольного пептида. Три пептида TNFR1 можно разделить на две группы: 1) пептид 1 (NSICCTKCHKGTLY), локализованный в домене 1, и 2) пептиды 2 (CRKNQYRHYWSENLF) и 3 (NQYRHYWSENLFQCF), которые перекрываются и находятся в домене

3 TNFR1. Особенно заслуживает внимания пептид 1, поскольку, за исключением самого последнего остатка, эта последовательность соответствует только отрезку из 15 последовательных аминокислотных остатков в TNFR1, которые являются полностью консервативными между мышинным и человеческим TNFR1 (этот консервированный отрезок имеет последовательность: NSICCTKCHKGYL). Связывание с этим эпитопом может объяснить перекрестную реактивность с мышью, наблюдаемую для линии DOM1h-574.

Форматирование DOM0100 dAbs для увеличения периода полувыведения in vivo

Для того чтобы DOM0100 dAbs были полезны для лечения хронического воспалительного расстройства, такого как, например, РА (ревматоидный артрит) и псориаз, было бы желательно, чтобы dAb доставлялось системно и было активным в течение длительного периода времени. Для достижения этого существует много различных подходов, которые включают, например, добавление ПЭГ группировки к dAb, экспрессию dAb в виде генетического слияния с dAb, связывающим сывороточный альбумин (AlbudAb™), или генетическим слиянием с Fc-областью IgG. Для DOM0100 (анти-TNFR1) dAb DOM1h-574-16 тестировали как ПЭГ, так и AlbudAb слияние.

1) Увеличение периода полувыведения путем конъюгации с 40K (40 КДа) линейным ПЭГ.

Для этой цели получили вариант DOM1h-574-16, который имел свободный цистеин на С-конце dAb (С-концевой серии был замещен цистеином). Этот вариант экспрессировали в *E. coli* и очищали с использованием Protein-A streamline. Используя химию малеимидов (см. WO 04081026), 40K линейный ПЭГ (DOWpharma) конъюгировали с С-концом этого варианта DOM1h-574-16 и реакцию очищали путем пропускания через FPLC (высокоэффективная жидкостная хроматография) колонку. Молекулу назвали DMS0162. Эффект ПЭГ конъюгации на увеличение периода полувыведения DMS0162 оценивали в РК исследовании на крысах. Трех самкам крыс Sprague-Dawley вводили в/в целевую дозу 2,5 мг/кг белка. Образцы крови брали у крыс через 0,17, 1, 4, 8, 24, 48, 72, 96, 120 и 168 ч после введения и анализировали для определения количеств DMS0162 в крови. Образцы DMS0162 тестировали в ELISA с детекцией TNFR1-захвата и козым анти-hfAb. Необработанные данные из анализов преобразовывали в концентрации лекарственного средства в каждом образце сыворотки. Средние значения мкг/мл в каждой временной точке затем анализировали с помощью пакета для анализа WinNonLin, например, версия 5.1 (доступна от Pharsight Corp., Mountain View, CA94040, США), с использованием некомпартментного анализа (NCA). Эти данные давали средний конечный период полувыведения DMS0162 у крысы 20,4 ч.

2) Увеличение периода полувыведения посредством генетического слияния с AlbudAb™.

а) Функциональная характеристика слияний dAb против TNFR1 с AlbudAbs. Ранее авторы изобретения описали применение генетических слияний с альбумин-связывающим dAb (AlbudAb) для увеличения РК периода полувыведения dAbs in vivo (см., например, WO 04003019, WO 2006038027, WO 2008149148). Желательные аспекты этих слияний представляют собой:

1) слияние AlbudAb по существу не должно влиять на аффинность связывания TNFR1-связывающего dAb,

2) аффинность AlbudAb в отношении альбумина, для разных видов, должна быть такой, чтобы можно было ожидать увеличения РК периода полувыведения.

Для оценки спаривания DOM1h-574-16 с различными AlbudAbs были получены пары, перечисленные в Таблице 6 (конструкции представляли собой, от N- к С-концу, dAb против TNFR1 (т.е. DOM0100 dAb-линкер-AlbudAb-мус). За исключением DMS0184, все остальные содержали мус-метку на С-конце, которую можно было использовать для обнаружения.

Таблица 6. BIAcore параметры скорости диссоциации слияний анти-TNFR1 dAb/AlbudAb и эффективность анти-TNFR1 dAb в анализе клеток MRC5. Все перечисленные слияния dAb/AlbudAb содержали мус-метку на С-конце AlbudAb, за исключением DMS0184. В некоторых случаях не было обнаружено никакого связывания (н/с) с сывороточным альбумином с помощью BIAcore, в то время как в других случаях его не определяли (н/о). Для анализа MRC5 некоторые данные не были определены достаточно часто для того, чтобы подтвердить указанное значение (н/о*).

DMS	DOM0100dAb	Линкер	AlbudAb	Koff	Koff	ND50
	N-концевое dAb		C-концевое dAb	MSA s ⁻¹	HSA s ⁻¹	(MRC5) nM
DMS0182	DOM1h-574-16	AST	DOM7h-11	0,75	0,17	6
DMS0184	DOM1h-574-16	ASTSGPS	DOM7h-11	0,72	0,16	19
DMS0186	DOM1h-574-16	AST	DOM7h-11-12	0,08	0,12	20
DMS0188	DOM1h-574-16	ASTSGPS	DOM7h-11-12	0,08	0,12	17
DMS0189	DOM1h-574-16	AST	DOM7h-11-3	0,13	0,017	n/o*
DMS0190	DOM1h-574-16	ASTSGPS	DOM7h-11-3	0,16	0,019	n/o*
DMS0191	DOM1h-574-16	AST	DOM7m-16	0,11	n/c	n/o*
DMS0192	DOM1h-574-16	ASTSGPS	DOM7m-16	0,09	n/c	n/o*
DMS0163	DOM1h-574-16	ASTSGPS	DOM7h-11-15	0,0062	0,0024	12
DMS0168	DOM1h-574-72	ASTSGPS	DOM7m-16	n/o	n/o	16
DMS0169	DOM1h-574-72	ASTSGPS	DOM7h-11-12	n/o	n/o	2,7

Последовательности всех AlbudAbs представлены ниже. Нуклеотидные и аминокислотные последовательности DOM7h-11 и DOM7m-16 описаны в данной заявке.

После экспрессии и очистки все конструкции тестировали на BIAcore в отношении связывания как с мышинным, так и с человеческим сывороточным альбумином. Скорости диссоциации определяли и использовали для выявления различий между AlbudAbs по их пригодности в пролонгировании периода полувыведения слитой молекулы. В то время как линкер оказывал незначительное влияние на аффинность AlbudAb в отношении альбумина, существовало значительное различие между dAbs и их аффинностью к альбумину. Лучшим AlbudAb для связывания с мышью был DOM7h-11-15, затем DOM7m-16 и DOM7h-11-12 (фиг. 22). Однако DOM7m-16 не продемонстрировал никакого связывания с человеческим альбумином, в то время как DOM7h-11-15 и DOM7h-11-3 представляли собой лучшие пары для связывания человеческого альбумина (фиг. 23). Хотя была видна вариабильность анализа, обычно было только ограниченное снижение аффинности в значениях ND50 в анализе человеческих клеток MRC-5, полученных для мономера DOM1h-574-16 и того же dAb при слиянии с любыми AlbudAbs из линии DOM7h-11. Однако влияние AlbudAb DOM7m-16 было видно при спаривании с DOM1h-574-72 и при сравнении с DOM7h-11-12. DOM7m-16 спаривание приводило к значительному снижению эффективности для анти-TNFR1 части слияния в анализе клеток MRC-5, которого не было видно при спаривании того же dAb против TNFR1 с DOM7h-11-12. Эти результаты свидетельствуют о преимуществах спариваний с AlbudAbs из линии DOM7h-11 (например, dAbs против сывороточного альбумина, имеющие аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80, 90 или 95% идентична аминокислотной последовательности DOM7h-11).

б) Мышиная и крысиная РК для различных DOM0100-AlbudAb слияний Альтернативой ПЭГ может быть экспрессия DOM0100 dAb в виде генетического слияния с доменным антителом, распознающим сывороточный альбумин (AlbudAb). Для оценки этого подхода была сделана генетическая конструкция, состоящая из DOM1h-574-16, аланин-серин-треонинового (AST) линкера и DOM7h-11, с последующей тус-меткой (DMS0182). Эту конструкцию лигировали в экспрессирующий вектор pDOM5 E. coli, трансформировали в штамм HB2151 E. coli и экспрессировали. DMS0182 очищали из супернатанта, используя белок L, связанный с твердым носителем, с последующим удалением любых свободных мономеров с помощью ProteinA-streamline. DMS0182 вводили трем самкам крыс Sprague-Dawley в.в в дозе 5 мг/кг. Образцы крови брали через 0,17, 1, 4, 8, 24, 48, 72, 96, 120 и 168 ч после введения. Готовили образцы сыворотки и затем тестировали их в 3 отдельных ELISA-анализах: 1) детекция козлиного анти-тус захвата кроличьей античеловеческой каппа-цепью, 2) детекция козлиного анти-тус захвата с помощью TNFR1-FC и считывание с помощью анти-человеческого-Fc/HRP и 3) детекция TNFR1-захвата козлиным анти-fAb и считывание с помощью анти-козлиного HRP. Необработанные данные из анализов преобразовывали в концентрации соответствии лекарственного средства в каждом образце сыворотки. Средние значения мкг/мл в каждой временной точке затем анализировали в WinNonLin с использованием некомпартментного анализа (NCA). DMS0182 тестировали в трех упомянутых анализах со средним конечным периодом полувыведения 5,2-6,4 ч. Используя то же самое DMS0182, проводили дополнительное РК исследование, на этот раз мышам вводили внутрибрюшинно дозу 10 мг/кг. У трех мышей брали кровь в каждую из следующих временных точек: 0,17, 1,4, 12, 24, 48 и 96 ч. Анализ сыворотки с использованием выбранного анализа 2, упомянутого ранее, идентифицировал период полувыведения DMS0182 у мышей примерно 5,9 ч (фиг. 24). Очевидно, что добавление AlbudAb DOM7h-11 увеличивало период полувыведения dAb по сравнению с тем, что наблюдали ранее, когда свободное dAb вводили мышам и крысам (T1/2 примерно 20 мин, см., например, WO 04003019 WO 04003019). Однако желательно дальнейшее улучшение периода полувыведения. Анализ аффинности связывания DOM7h-11 при слиянии с DOM1h-574-16 для крысиного и мышиноного альбумина идентифицировал аффинность свыше 1 мкМ, как определено с помощью BIAcore. Поэтому изменения были сделаны как в AlbudAb, так и в линкере, используемом для этих линейных (in-line) слияний. Были получены две новые генетические конструкции, состоящие из другого DOM0100 dAb (DOM1h-574-72), другого линкера (ASTSGPS), двух различных AlbudAbs

(DOM7m-16 и DOM7h-11-12), и оба с последующей мус-меткой, с созданием DMS0168 и DMS0169, соответственно (конструкции представляли собой, от N- к C-концу, dAb против TNFR1 (т.е. DOM0100 dAb)-линкер-AlbudAb-мус). Эти конструкции клонировали в pDOM5, экспрессировали в *E. coli* и очищали, используя белок L и белок A. Обе анализовали на BIAcore в отношении их связывания с MSA и наблюдали значительные улучшения, приводящие к аффинностям связывания мышинового альбумина примерно 200 нМ для обеих конструкций. Для определения эффектов улучшенного связывания альбумина на увеличение периода полувыведения, DMS0168 и DMS0169 вводили в/в в дозе 2,5 мг/кг мышам, с последующим сбором крови от трех мышей в каждую из следующих временных точек: 0,17, 1, 4, 8, 24, 48, 96 и 168 ч. Период полувыведения из сыворотки для обеих этих молекул определяли посредством количественной оценки слитого белка в сыворотке с помощью способов на основе ELISA; для DMS0168, козлий анти-мус использовали для захвата с последующей детекцией с TNFR1-Fc и считыванием с помощью анти-человеческого-Fc/HRP. DMS0169 захватывали с использованием TNFR1-Fc с последующей детекцией козлиным анти-Fab и считыванием с помощью антикозлийного HRP. В дополнение к этому способу, использовали BIAcore количественное определение DMS0169 посредством связывания с чипом, покрытым человеческим TNFR1 с высокой плотностью, и данные наносили на график для вычисления конечного периода полувыведения у мышей. DMS0168 имело конечный период полувыведения 15,4 ч (ELISA) и DMS0169 имело либо конечный период полувыведения 17,8 ч (ELISA), либо 22,0 ч (BIAcore) (Фиг. 24). Оба этих периода полувыведения представляют собой значительное увеличение по сравнению с периодами полувыведения, когда DOM0100 dAb было слито с DOM7h-11, и подчеркивают влияние повышенной аффинности к альбумину на конечный период полувыведения слитого AlbudAb.

Функциональная характеристика и биофизические свойства слияний DOM0100-AlbudAb

Для определения оптимального формата dAb против TNFR1, слитого с dAb против альбумина, брали единичное dAb против TNFR1 (DOM1h-574-72) и спаривали с четырьмя различными AlbudAbs (DOM7h-11-3, DOM7h-11-12, DOM7h-14-10 и DOM7h-14-18) с использованием трех различных линкеров (AST, ASTSGPS и AS(GGGGS)₃). Ни одна из этих конструкций не содержала мус-метку. Все 12 конструкций экспрессировали в *E. coli* и очищали с использованием двухстадийного способа с очисткой на белке L, затем на белке A и количественным определением уровней экспрессии. Дополнительно, состояние в растворе молекул определяли с использованием SEC-MALLS. Результаты суммированы в табл. 7. Анализ результатов привел к нескольким неожиданным наблюдениям: 1) Спаривания DOM1h-574-72 с линией dAbs DOM7h-11 приводило к более высоким уровням экспрессии по сравнению со спариванием с линией DOM7h-14, 2) мономерное состояние в растворе наблюдали для DOM7h-11 спариваний, в то время как спаривание с DOM7h-14 приводило к равновесию между мономером и димером. Мономерное состояние в растворе является предпочтительным, поскольку маловероятно, что эти молекулы будут индуцировать перекрестное связывание рецепторов и, следовательно, приводить к активации рецепторов (агонизм) или нейтрализации ингибиторной активности. Кроме того, мономерное состояние в растворе желательно с точки зрения разработки, поскольку эти молекулы меньше агрегируют и больше очищаются при анализе с помощью эксклюзионной хроматографии (SEC). Наблюдение, что спаривание с DOM7h-11 AlbudAbs приводит как к более высоким уровням экспрессии, так и к более высокому проценту мономерного состояния в растворе по сравнению с DOM7h-14 AlbudAbs спариваниями, говорит в пользу DOM7h-11 спариваний.

Таблица 7. Обзор комбинации слитых молекул, производимых для оценки оптимальной комбинации линкера и AlbudAb для экспрессии и состояния в растворе. Использовали три различных линкера с указанием их аминокислотного состава, AST, ASTSGPS и глицин-сериновый линкер, состоящий из AS и трех повторов из четырех глицинов и одного серина (AS(G4S)₃). Состояние в растворе определяли с использованием SEC-MALLS и обозначали либо как мономер, либо как равновесие мономер/димер. Для некоторых слияний AlbudAb экспрессия была настолько низкой, что материала было недостаточно для определения состояния в растворе, и они обозначены как (н/о).

DMS	DOM0100 dAb	Линкер	AlbudAb	Экспрессия (мг/л)	SEC-MALLS
DMS0111	DOM1h-574-72	AST	DOM7h-11-3	12	Мономер (95%)
DMS0112	DOM1h-574-72	AST	DOM7h-11-12	11	Мономер (95%)
DMS0113	DOM1h-574-72	AST	DOM7h-14-10	0	н/о
DMS0114	DOM1h-574-72	AST	DOM7h-14-18	1	н/о
DMS0115	DOM1h-574-72	ASTSGPS	DOM7h-11-3	26	Мономер (98%)
DMS0116	DOM1h-574-72	ASTSGPS	DOM7h-11-12	15	Мономер
DMS0117	DOM1h-574-72	ASTSGPS	DOM7h-14-10	9	Равновесие мономер/димер
DMS0118	DOM1h-574-72	ASTSGPS	DOM7h-14-18	3	Равновесие мономер/димер
DMS0121	DOM1h-574-72	AS(G ₄ S) ₃	DOM7h-11-3	14	Мономер (98%)
DMS0122	DOM1h-574-72	AS(G ₄ S) ₃	DOM7h-11-12	12	Мономер (98%)
DMS0123	DOM1h-574-72	AS(G ₄ S) ₃	DOM7h-14-10	5	Равновесие мономер/димер
DMS0124	DOM1h-574-72	AS(G ₄ S) ₃	DOM7h-14-18	7	Равновесие мономер/димер

Кроме того, аффинность и эффективность очищенных слитых молекул определяли с использованием BIAcore T100 и анализа клеток MRC5, соответственно. BIAcore T100 представляет собой высокочувствительную версию BIAcore, идеально подходящую для определения связующих веществ с высокой аффинностью (Papalia et al., Anal Biochem. 359, p112 (2006)). Биотинилированный, человеческий TNFR1 наносили на чип и каждое из двенадцати AlbudAb слияний пропускали над этой поверхностью при четырех различных концентрациях (2, 10, 50 и 250 нМ). Цель состояла в том, чтобы установить, оказывают ли спаривания существенные эффекты на аффинность связывания dAb против TNFR1 (DOM1h-574-72) со своей мишенью. Как видно из Таблицы 8 ниже, нет существенных различий между спариваниями и их эффектом на аффинность согласно BIAcore. Все комбинации приводили к сходной аффинности, за исключением DOM7h-14-18 спариваний (DMS0118 и DMS0124), которые показали в 3 раза большую аффинность, чем другие спаривания. Что является неожиданным, так это по меньшей мере 2-3-кратное улучшение аффинности (KD), наблюдаемое для DOM1h-574-72 во всех слитых молекулах AlbudAb по сравнению с неслитым DOM1h-574-72 dAb. Это улучшение наблюдается независимо от AlbudAb, используемого для спаривания, и наибольшее улучшение наблюдается для спариваний с DOM7h-14-18. Второй эксперимент, используемый для определения того, влияют ли различные спаривания на функциональную активность dAb против TNFR1, представлял собой анализ клеток MRC5 (Таблица 8). Более заметное различие между спариваниями наблюдается в анализе MRC5, в котором наилучшую эффективность наблюдают в спариваниях с DOM7h-11-3 и DOM7h-11-12, в то время как спаривание с DOM7h-14-10 (DMS0117) приводит к значительному уменьшению эффективности.

Таблица 8. BIAcore T100 и MRC5 анализ спариваний DOM1h-574-72 с четырьмя различными AlbudAbs с использованием трех различных линкеров. Для композиции DMS клонов см. табл. 7. Константы аффинности не были определены (н/о) для всех конструкций из-за недостатка материала. В целом, не наблюдали сходства в аффинности на BIAcore после AlbudAb спаривания. Наиболее согласующиеся данные получили для DOM7h-11-3 и DOM7h-11-12 спариваний в MRC5 анализе.

DMS	BIAcore Kon (M ⁻¹ c ⁻¹)	BIAcore koff c ⁻¹	BIAcore KD (нМ)	MRC5 (ND50 в нМ)
DMS0111	3,7E+5	6,2E-5	0,17	1,6
DMS0112	4,0E+5	5,5E-5	0,14	1,3
DMS0114	н/о	н/о	н/о	3,7
DMS0115	3,6E+5	5,8E-5	0,16	1,7
DMS0116	3,7E+5	5,4E-5	0,14	1,7
DMS0117	н/о	н/о	н/о	25,9
DMS0118	6,4E+5	4,9E-5	0,076	1,4
DMS0121	3,0E+5	6,0E-5	0,2	1,8
DMS0122	н/о	н/о	н/о	1,5
DMS0123	н/о	н/о	н/о	5,0
DMS0124	4,5E+5	3,5E-5	0,077	1,9
DOM1h-574-72	2,0E+5	1,1E-4	0,53	2,7

С использованием результатов биофизических и функциональных характеристик как мономерных DOM1h-574 анти-TNFR1 dAbs, так и спариваний с AlbuAbs, конструировали, экспрессировали, очищали и характеризовали подгруппу из пяти слитых молекул. Среди этих пяти каждая содержала одно из следующих dAbs против TNFR1: DOM1h-574-109, DOM1h-574-138, DOM1h-574-156, DOM1h-574-162 и DOM1h-574-180, где каждая спарена с DOM7h-11-3 с использованием AST линкера. Конструкции представляли собой, с N- к С-концу, dAb против TNFR1 (т.е. DOM0100 dAb-линкер-AlbuAbs, ни одна из этих конструкций не содержала метку). Экспрессирующиеся молекулы характеризовали на SEC-MALLS в отношении состояния в растворе, на DSC в отношении термической стабильности, на BIAcore в отношении аффинности к человеческому и мышинному TNFR1 и в анализа клеток MRC5 в отношении функциональной активности.

Биофизическая характеристика этих пяти линейных слитых молекул показала, что все они имеют температуры плавления более 55°C и представляют собой мономеры в растворе (табл. 9). Высокая температура плавления свидетельствует о повышенной стабильности молекулы, что полезно во время последующей обработки и хранения данной молекулы. Кроме того, это может быть полезно для стабильности молекулы при функционировании в качестве фармацевтического средства *in vivo* у пациентов, делая его менее чувствительным к деградации и, тем самым, увеличивая его конечный период полувыведения.

Таблица 9. Обзор предпочтительных комбинаций анти-TNFR1 dAbs с DOM7h-11-3 AlbuAbs для увеличения периода полувыведения. После очистки эти слитые молекулы тестировали в отношении термостабильности (DSC) и состояния в растворе (SEC-MALLS). Все представляют собой мономеры, хотя DMS0133 и DMS0134 имеют самые высокие температуры плавления.

DMS	Композиция, обозначенная от N- к С-концу	DSC (°C)	SEC-MALLS
DMS0132	DOM1h-574-109/AST/DOM7h-11-3	58,2/58,9	98% мономер
DMS0133	DOM1h-574-138/AST/DOM7h-11-3	59,0/59,4	98% мономер
DMS0134	DOM1h-574-156/AST/DOM7h-11-3	58,9/59,3	98% мономер
DMS0135	DOM1h-574-162/AST/DOM7h-11-3	58,0/58,7	98% мономер
DMS0136	DOM1h-574-180/AST/DOM7h-11-3	57,8/58,0	98% мономер

Характеристика анти-TNFR1 аффинности с помощью BIAcore и функциональной активности в анализе человеческих клеток MRC5 и стандартном анализе мышинных клеток L929 (табл. 10) показывает, что различия между dAbs являются ограниченными. Однако, когда все данные взяты вместе, температура плавления, состояние в растворе, экспрессия, BIAcore, анализ человеческих клеток MRC5 и стандартный анализ мышинных клеток L929, DMS0133 и DMS0134 выступают в качестве предпочтительных комбинаций. Температура плавления является самой высокой для этих двух, хотя они принадлежат к наиболее эффективным комбинациям в функциональных анализах человеческих и мышинных клеток. Функциональная активность в клеточных анализах является ключевым фактором для определения предпочтительной молекулы.

Таблица 10. Функциональная характеристика и экспрессия пяти лучших анти-TNFR1/AlbuAbs слитых молекул. Уровни экспрессии определяли после очистки. Аффинности определяли с помощью BIAcore, а функциональную активность определяли как в анализе человеческих клеток MRC5, так и в стандартном анализе мышинных клеток L929. Экспрессия была наилучшей для DMS0132, DMS0135 и DMS0134, тогда как наиболее эффективными комбинациями в клеточных анализах были DMS0133, DMS0134 и DMS0135.

DMS	Экспрессия (мг/л)	BIAcore Kon (M ⁻¹ c ⁻¹)	BIAcore Koff (c ⁻¹)	BIAcore KD (нМ)	MRC5 ND50 (нМ)	L929 ND50 (нМ)
DMS0132	12	1,9E+05	4,6E-05	0,25	1,04	6,8
DMS0133	6	3,6E-05	3,6E-05	0,20	0,99	4,2
DMS0134	9	1,9E+05	4,9E-05	0,26	0,96	6,52
DMS0135	11	1,8E+05	5,7E-05	0,32	1,17	5,9
DMS0136	3	1,9E+05	5,5E-05	0,30	1,97	5,4

Демонстрация эффективности DOM0100 *in vivo* в мышинной модели ревматоидного артрита

Для того чтобы продемонстрировать, что активность описанного dAb против TNFR1 является полезной и может модифицировать заболевание, мышиную модель ревматоидного артрита обрабатывали DMS0169, слиянием, с N- к С-концу, DOM1h-574-72-ASTSGPS-DOM7h-11-12-мус-метка. Эта мышинная модель представляет собой трансгенную мышиную модель, в которой человеческий TNFα сверхэкспрессируется (Tg197), и ген, кодирующий мышинный TNFR1, был заменен человеческим геном TNFR1 (hp55).

Со временем у этих мышей развивается спонтанный артрит, который оценивают путем измерения размеров сустава во время обработки (клинический показатель) и путем осуществления гистологического анализа суставов через 15 недель (Keffner et al., EMBO.J., 10, p. 4025 (1991)). Кроме того, об общем состоянии здоровья у мышей можно судить по их массе тела, которую измеряют каждую неделю. Начиная с 6-й недели, 12 мышей обрабатывали два раза в неделю 10 мг/кг DMS0169 или с помощью еженедельных инъекций физиологического раствора (контрольная группа). С 6-й недели до 15-й недели каждую мышь оценивали еженедельно как в отношении клинического показателя, так и массы тела (фиг. 25 и 26). Через 15 недель мышей умерщвляли и проводили гистологический анализ воспаления суставов (фиг. 27). Эффекты DMS0169 как на клинический показатель, так и на гистологию на 15-й неделе были высоко значимыми (p менее 0,001), кроме того, масса тела мышей, обработанных DMS0169, была благоприятной по сравнению с контрольными животными, обработанными физиологическим раствором, что указывает на потенциал терапевтической пользы DMS0169 при ревматоидном артрите.

Стандартные клеточные анализы

Стандартный MRC-5 анализ высвобождения IL-8

Активности некоторых dAbs, которые связывают человеческий TNFR1, оценивали в следующем анализе клеток MRC-5. Анализ основан на индукции секреции IL-8 посредством TNF α в клетках MRC-5 и адаптирован из способа, описанного в Alceson, L. et al. Journal of Biological Chemistry 277:30517-30523 (1996), описывающего индукцию IL-8 с помощью IL-1 в HUVEC. Активность dAbs анализировали путем оценки индукции IL-8 человеческим TNF α с использованием клеток MRC-5 вместо клеточной линии HUVEC. Кратко, клетки MRC-5 (номер в ATCC: CCL-171) сеяли в микротитрационных планшетах (5×10^3 клеток/лунку) и планшеты инкубировали в течение ночи с диапазоном доз dAb и фиксированным количеством человеческого TNF α (200 пг/мл). После инкубации культуральный супернатант отсасывали и высвобождение IL-8 определяли с использованием клеточного детектирующего анализа IL-8 ABI 8200 (FMAT). В IL-8 FMAT анализе использовали детектирующие и захватывающие реагенты от R&D Systems. Шарики, представляющие собой полистирольные частицы, покрытые козлиным анти-мышинным IgG (H&L) 0,5% мас./об. 6-8 мкм (Spherotech Inc. кат. № MP-60-5), покрывали захватывающим антителом мышинным моноклональным антителом против человеческого IL-8 (R&D systems, кат. № MAB208). Для детекции использовали биотинилированное козье антитело против человеческого IL-8 (R&D systems, Кат. № BAF208) и стрептавидин Alexafluor 647 (Molecular Probes, кат. № S32357). Рекombинантный человеческий IL-8 (R&D systems, кат. № 208-IL) использовали в качестве стандарта. Активность анти-TNFR1 dAb приводила к уменьшению секреции IL-8 в супернатанте по сравнению с контрольными лунками, которые инкубировали только с TNF α .

Стандартный анализ яванского макака CYNOM-K1

Анти-TNFR1 dAbs тестировали в отношении эффективности в клеточном анализе CYNOM-K1. Кратко, dAb инкубировали с клетками CYNOM-K1 (ECACC 90071809) (5×10^3 клеток/лунку) в течение одного часа при 37°C в плоскодонном планшете для клеточных культур. Добавляли рекombинантный человеческий TNF-альфа (Peprotech) (конечная концентрация 200 пг/мл) и планшеты инкубировали в течение 18-20 ч. Уровень секретируемого IL-8 затем измеряли в культуральном супернатанте с использованием системы выявления DuoSet ELISA (R&D Systems, кат. № DY208), согласно инструкциям производителя (документ номер 750364.16 версия 11/08). ND50 определяли путем построения график зависимости концентрации dAb от процента ингибирования секреции IL-8.

Стандартный анализ цитотоксичности L929

Анти-TNFR1 dAbs также тестировали в отношении способности нейтрализовать цитотоксическую активность TNF α на мышинных фибробластах L929 (ATCC CCL-1) (Evans, T. (2000) Molecular Biotechnology 15, 243-248). Кратко, клетки L929, посеянные на микротитрационные планшеты (1×10^4 клеток/лунку), инкубировали в течение ночи с dAb против TNFR1, 100 пг/мл TNF α и 1 мкг/мл актиномицина D (Sigma, Poole, UK). Жизнеспособность клеток измеряли посредством считывания поглощения при 490 нм после инкубации с [3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-5-(3-карбоксиметоксифенил)-2-(4-сульфопенил)-2Н-тетразолием (Promega, Madison, США). Активность анти-TNFR1 dAb приводит к уменьшению цитотоксичности TNF α и, следовательно, к увеличению поглощения по сравнению только с контролем TNF α .

Стандартный анализ связывания рецепторов

Эффективность dAbs определяли против человеческого TNFR1 в анализе связывания рецепторов. В этом анализе измеряют связывание TNF-альфа с TNFR1 и способность растворимого dAb блокировать это взаимодействие. Слияние TNFR1-FC захватывается на шарике, предварительно покрытом козлиным анти-человеческим IgG (H&L). Шарик, покрытый рецептором, инкубируют с TNF-альфа (10 нг/мл), dAb, биотин-конъюгированным анти-TNF-альфа и стрептавидином alexa fluor 647 в 384-луночном планшете с черными стенками и прозрачным дном. Через 6 ч планшеты считывают в системе ABI 8200 Cellular Detection и определяют шарик, ассоциированный с флуоресценцией. Если dAb блокируют связывание TNF-альфа с TNFR1, флуоресцентная интенсивность будет уменьшаться.

Данные анализировали с использованием программного обеспечения для анализа ABI 8200. Кривые эффекта концентрации и значений эффективности (EC50) определяли с использованием Graphpad Prism

и сигмоидальной кривой зависимости ответа от дозы с переменным наклоном.

Конструирование и очистка слияний с DOM7h-11-12 для исследований эффективности *in vivo*

Для того чтобы выполнить исследования эффективности *in vivo* с различными анти-TNFR1 и контрольными dAbs, генетические слияния клонировали из различных dAbs с AlbudAb (dAb против сывороточного альбумина) DOM7h-11-12 с использованием линкера Ala-Ser-Thr между этими dAbs. Для этой цели получили четыре конструкции: DMS5537 (DOM1h-574-156-AST-DOM7h-11-12), DMS5538 (VhD2-AST-DOM7h-11-12), DMS5539 (DOM1m-15-12-AST-DOM7h-11-12dh) и DMS5540 (DOM1m-21-23-AST-DOM7h-11-12).

Конструирование каждой из этих четырех конструкций было следующим.

DMS5537: Vh dAb DOM1h-574-156 амплифицировали с помощью ПЦР с использованием праймеров AS9 и ZHT304 из DMS0126. Vk dAb DOM7h-11-12 амплифицировали с помощью ПЦР из DMS0169 (без метки) в векторе pDOM5, используя праймеры PAS40 и AS65 для добавления AST линкера. Продукты реакции соединяли с помощью SOE-ПЦР и повторно амплифицировали с использованием праймеров JAL102 и ZHT327. Продукт реакции повторной амплификации разрезают с помощью NdeI/NotI и клонируют в NdeI/NotI-разрезанный pET30a (Merck). Для экспрессии конструкцию трансформируют в штамм *E. coli* BL21 (DE3) (Novagen, кат. № 69450).

DMS5538: Vh dAb VhD2, так называемое "пустое dAb" без специфического антигенного распознавания амплифицировали с помощью ПЦР с использованием праймеров AS9 и ZHT304. Vk dAb DOM7h-11-12 амплифицировали с помощью ПЦР из DMS0169 без метки с использованием праймеров PAS40 и AS65. Оба продукта очищают на геле и вновь собирают с использованием SOE-ПЦР. SOE-продукт повторно амплифицируют с использованием праймеров JAL102 и ZHT327. Продукт реакции повторной амплификации разрезают с помощью ферментов NdeI и NotI, очищают на геле и лигируют в pET30, разрезанный ферментами NdeI и NotI. Для экспрессии конструкцию трансформируют в штамм *E. coli* BL21 (DE3).

DMS5539: анти-мышинное TNFR1 Vk dAb DOM1m-15-12 амплифицируют с помощью ПЦР из pDOM5/Vk (DOM1m-15-12) с использованием праймеров AS9 и ZHT334. Поскольку как анти-TNFR1, так и анти-альбуминовое dAb, DOM7h-11-12, представляют собой Vks, осуществляли стандартный подход ДНК дегомологизации DOM7h-11-12, т.е. на уровне ДНК вводили молчащие мутации, которые не влияют на аминокислотную последовательность. Эти мутации снижают шанс гомологичной рекомбинации и увеличивают стабильность плазмиды во время амплификации ДНК и экспрессии белка. Кроме того, DOM7h-11-12 dAb также содержат мутацию Ser в положении 12 на Pro для уменьшения связывания с белком-L линейного слияния и облегчения очистки. Дегомологизированную версию Vk DOM7h-11-12 S12P (DOM7h-11-12dh S12P) амплифицируют с помощью ПЦР из pDOM5/Vk(DOM7h-11-12dh) с использованием праймеров ZHT333 и AS65. Оба продукта очищают на геле и снова собирают с помощью SOE-ПЦР. SOE-продукт повторно амплифицируют с использованием праймеров ZHT332 + ZHT327. Продукт реакции разрезают с помощью ферментов NdeI и NotI, очищают на геле и лигируют в pET30, разрезанный ферментами NdeI и NotI. Для экспрессии конструкцию трансформируют в штамм *E. coli* BL21 (DE3).

DMS5540: анти-мышинное TNFR1 Vh dAb DOM1m-21-23 (см. WO 2006038027) амплифицируют с помощью ПЦР из DMS0127 с использованием праймеров AS9 и ZHT335. Vk dAb DOM7h-11-12 амплифицируют с помощью ПЦР из DMS0169 с использованием праймеров PAS40 и AS65. Оба продукта очищают на геле и снова собирают с помощью SOE-ПЦР. SOE-продукт повторно амплифицируют с использованием праймеров JAL102 и ZHT327. Продукт реакции разрезают с помощью ферментов NdeI и NotI, очищают на геле и лигируют в pET30, разрезанный ферментами NdeI и NotI. Для экспрессии конструкцию трансформируют в штамм *E. coli* BL21(DE3).

Все четыре конструкции затем экспрессировались в ферментере с использованием следующих условий: все при 27 градусах после индукции 0,01 mM IPTG (изопропилтиогалактозид), за исключением DMS5540, который индуцировали 0,025 mM IPTG. Все ферментации проводили до высокой клеточной плотности в минимальной среде в масштабе 5 л.

Очистку осуществляли из супернатанта посредством периодического связывания с белком-L с последующей элюцией, нейтрализацией и второй стадией периодического связывания с белком-A. Элюированный белок подвергали замене буфера на PBS и концентрировали до функциональной характеристики. DMS5539 очищали с помощью белка L и затем дополнительно очищали с помощью SEC с одновременной заменой буфера на PBS. Затем все молекулы истошали по эндотоксину.

Таблица 11. Аминокислотные последовательности

DOM1h-574 и DOM1h-574' отличаются одной аминокислотой (R в первом представляет собой H в последнем в аминокислоте 98 согласно нумерации Kabat).

DOM1h-509 – SEQ ID NO: 93

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYRMHWVRQAPGKSLEWVSSIDTRGSSTYYADPVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAVTMFSPFFDYWGQGLVTVSS

DOM1h-510 – SEQ ID NO: 94

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFADYGMWRVRQAPGKLEWVSSITRTGRVTTYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWRNRHGEYLADFWDYWGQGLVTVSS

DOM1h-543 – SEQ ID NO: 95

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFMYRMHWVRQAPGKLEWVSSIDSNGSSTYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDRTERSPVFDYWGQGLVTVSS

DOM1h-549 - SEQ ID NO: 96

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVDYEMHWVRQAPGKLEWVSSISESGTTTTYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRRFSASTFDYWGQGLVTVSS

DOM1h-574 (SEQ ID NO: 11)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKLEWVSQISNTGGHTYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYTGWEPEFDYWGQGLVTVSS

DOM1h-574' – SEQ ID NO: 97

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKLEWVSQISNTGGHTYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYTGHWEPFDYWGQGLVTVSS

DOM1h-574-1 – SEQ ID NO: 98

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGGHTYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYTGRWEPFDYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-2 - SEQ ID NO: 99

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGGHTYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYTGRWEPFDYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-4 – SEQ ID NO: 100

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGGHTYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYTGRWEPFEYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-7 – SEQ ID NO: 101

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGGHTYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-8 – SEQ ID NO: 102

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGP EWVSQISNTGGHTYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-9 – SEQ ID NO: 103

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGGHTYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYMQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-10 – SEQ ID NO: 104

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGKYSMGWVRQAPGKDLEWVSQISNTGGHTYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-11 – SEQ ID NO: 105

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGGHTYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYTGRWEPFDHWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-12 SEQ ID NO: 106

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDHTYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYTGRWEPFDYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-13 – SEQ ID NO: 107

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRTYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYTGRWEPFDYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-14 (SEQ ID NO:: 10)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRTYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-15 – SEQ ID NO: 108

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDHTYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-16 – SEQ ID NO: 109

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGPEWVSQISNTGDRTYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-17 – SEQ ID NO: 110

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGPEWVSQISNTGDHTYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-18 – SEQ ID NO: 111

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGKY SMGWVRQAPGKDLEWVSQISNTGDRTYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-19 – SEQ ID NO: 112

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGKY SMGWVRQAPGKDLEWVSQISNTGDHTYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-25 – SEQ ID NO: 113

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRITYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGLVTVSS

DOM1h-574-26 – SEQ ID NO: 114

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRITYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFEYWGQGLVTVSS

DOM1h-574-27 – SEQ ID NO: 115

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRITYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWKPFEYWGQGLVTVSS

DOM1h-574-28 – SEQ ID NO: 116

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRITYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGLVTVSS

DOM1h-574-29 – SEQ ID NO: 117

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRITYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWRPFEYWGQGLVTVSS

DOM1h-574-30 – SEQ ID NO: 118

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQIANTGDRITYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAAYYCAIYTGRWEPFDYWGQGLVTVSS

DOM1h-574-31 – SEQ ID NO: 119

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFNYWGQGLVTVSS

DOM1h-574-32 – SEQ ID NO: 120

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRITYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGLVTVSS

DOM1h-574-33 – SEQ ID NO: 121

EVQLLES GGGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQI SNTGDRYYADSVKGRF
TISRDN SKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFDNWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-35 – SEQ ID NO: 122

EVQLLES GGGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFITY SMGWVRQAPGKGLEWVSQI SNTGDRYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-36 – SEQ ID NO: 123

EVQLLES GGGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFGKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQI SNTGDRYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-37 – SEQ ID NO: 124

EVQLLES GGGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFFKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQI SNTGDRYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-38 – SEQ ID NO: 125

EVQLLES GGGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQI SDTGDRYYDDSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-39 – SEQ ID NO: 126

EVQLLES GGGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQI SNTGDRYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-40 – SEQ ID NO: 127

EVQLLES GGGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQI SNTGDRYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-53- SEQ ID NO: 128

EVQLLES GGGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFSKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQI SNTGERRYADSVKGRF
TISRDN PKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFEYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-54 - SEQ ID NO: 129

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVNYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRITYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFEYWGQGT LVT VTS

DOM1h-574-65 - SEQ ID NO: 130

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIANTGDRRYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-66 – SEQ ID NO: 131

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIANTGDRRYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWKPFYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-67 – SEQ ID NO: 132

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIANTGDRRYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-68 – SEQ ID NO: 133

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIANTGDRRYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWRPFYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-69 – SEQ ID NO: 134

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIANTGDRRYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-70 – SEQ ID NO: 135

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAVYTGRWEPFVYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-71 – SEQ ID NO: 136

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWKPFYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-72 (SEQ ID NO:: 2)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-73 – SEQ ID NO: 137

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWRPFEYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-74 – SEQ ID NO: 138

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-75 – SEQ ID NO: 139

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTGDRRYDDSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFEYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-76 – SEQ ID NO: 140

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTGDRRYDDSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWKPFYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-77 – SEQ ID NO: 141

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTGDRRYDDSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-78 – SEQ ID NO: 142

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTGDRRYDDSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWRPFEYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-79 – SEQ ID NO: 143

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTGDRRYDDSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGLVTVSS

DOM1h-574-84 – SEQ ID NO: 144

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRRYADAVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGLVTVSS

DOM1h-574-85 – SEQ ID NO: 145

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRRYADAVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWKPFVYWGQGLVTVSS

DOM1h-574-86 – SEQ ID NO: 146

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRRYADAVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGLVTVSS

DOM1h-574-87 – SEQ ID NO: 147

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRRYADAVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWRPFVYWGQGLVTVSS

DOM1h-574-88 – SEQ ID NO: 148

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRRYADAVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGLVTVSS

DOM1h-574-90 – SEQ ID NO: 149

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLKFSGMWVRQAPGKGLEWVSQIANTGDRRYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGLVTVSS

DOM1h-574-91 – SEQ ID NO: 150

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYAHSVGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGLVTVSS

DOM1h-574-92 – SEQ ID NO: 151

EVQLLES GGG LVQP GGS LRLSCAASGFTFFKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTGDRRYDDSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-93 (SEQ ID NO: 12)

EVQLLES GGG LVQP GGS LRLSCAASGFTFLKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTGDRRYDDSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-94 – SEQ ID NO:152

EVQLLES GGG LVQP GGS LRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQIANTGDRRYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAAYYCAIYTGRWPDFDYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-95 – SEQ ID NO:153

EVQLLES GGG LVQP GGS LRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQIANTGDRRYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAAYYCAIYTGRWPDFEYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-96 – SEQ ID NO:154

EVQLLES GGG LVQP GGS LRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWPDFDYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-97 – SEQ ID NO:155

EVQLLES GGG LVQP GGS LRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWPDFEYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-98 – SEQ ID NO:156

EVQLLES GGG LVQP GGS LRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTGDRRYDDSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWPDFDYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-99 – SEQ ID NO:157

EVQLLES GGG LVQP GGS LRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTGDRRYDDSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWPDFEYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-100 – SEQ ID NO:158

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGPEWVSQISAWGDRYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-101 SEQ ID NO:159

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGPEWVSQISDGGQRTYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-102 – SEQ ID NO:160

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGPEWVSQISDSGYRTYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-103 – SEQ ID NO:161

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGPEWVSQISDGGTRTYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-104 – SEQ ID NO:162

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGPEWVSQISDKGTRTYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-105 – SEQ ID NO:163

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGPEWVSQISETGRRTYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-106 – SEQ ID NO:164

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQINNTGSTYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-107 – SEQ ID NO:165

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGPEWVSQISNTADRTYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-108 – SEQ ID NO:166

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGP EWVSQISNTADRTYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGT LVTVSS

DOM1h-574-109 (SEQ ID NO: 3)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGT LVTVSS

DOM1h-574-110 – SEQ ID NO:167

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGT LVTVSS

DOM1h-574-111 – SEQ ID NO:168

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYDDSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWRPF EYWGQGT LVTVSS

DOM1h-574-112 – SEQ ID NO:169

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYTHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGT LVTVSS

DOM1h-574-113 – SEQ ID NO:170

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRRYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGT LVTVSS

DOM1h-574-114 – SEQ ID NO:171

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQILNTADRTYYDHSV KGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGT LVTVSS

DOM1h-574-115 – SEQ ID NO:172

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYDHSV KGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGT LVTVSS

DOM1h-574-116 – SEQ ID NO:173

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRRYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTG RWAPFEYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-117 – SEQ ID NO:174

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRRYYDHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTG RWAPFEYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-118 – SEQ ID NO:175

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADR TYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAVYTG RWVSFEYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-119 – SEQ ID NO:176

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADR TYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCALYTGRWVSFEYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-120 – SEQ ID NO:177

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADR TYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAVYTG RWVPFEYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-121 – SEQ ID NO:178

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADR TYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCALYTGRWVPFEYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-122 – SEQ ID NO:179

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQIANTADRRYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTG RWAPFEYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-123 (SEQ ID NO: 13)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRRYYADAVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTG RWE PFVYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-124 – SEQ ID NO:180

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRRYAHAVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGLVTVSS

DOM1h-574-125 (SEQ ID NO: 14)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIANTADRRYYADAVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGLVTVSS

DOM1h-574-126 (SEQ ID NO: 15)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIANTGDRRYAHAVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGLVTVSS

DOM1h-574-127 – SEQ ID NO:181

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRRYYAHAVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGLVTVSS

DOM1h-574-128 – SEQ ID NO:182

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKY**SMGWVRQ**APGKGLEWVSQIANTADRRYYAHAVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGLVTVSS

DOM1h-574-129 (SEQ ID NO: 16)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIVNTGDRRYADAVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGLVTVSS

DOM1h-574-130 – SEQ ID NO:183

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIANTGDRRYADAVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGLVTVSS

DOM1h-574-131 – SEQ ID NO:184

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYDHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGT LVTVSS

DOM1h-574-132 (SEQ ID NO: 7)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYDHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWRPFYWGQGT LVTVSS

DOM1h-574-133 (SEQ ID NO: 17)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYDHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGT LVTVSS

DOM1h-574-134 – SEQ ID NO:185

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYSHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGT LVTVSS

DOM1h-574-135 (SEQ ID NO: 8)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYTHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGT LVTVSS

DOM1h-574-137 (SEQ ID NO: 18)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYTDAVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGT LVTVSS

DOM1h-574-138 (SEQ ID NO: 4)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFFKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGT LVTVSS

DOM1h-574-139 (SEQ ID NO: 20)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFLKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGT LVTVSS

DOM1h-574-140 – SEQ ID NO:186

EVQLLES GGGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFFKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQIADTGDRRYDDSVKGRF
TISRDN SKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGLVTVSS

DOM1h-574-141 – SEQ ID NO:187

EVQLLES GGGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFFKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRRYYDDSVKGRF
TISRDN SKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGLVTVSS

DOM1h-574-142 – SEQ ID NO:188

EVQLLES GGGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFFKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTGDRRYDHSV KGRF
TISRDN SKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGLVTVSS

DOM1h-574-143 – SEQ ID NO:189

EVQLLES GGGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFFKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTGDRRYDDAVKGRF
TISRDN SKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGLVTVSS

DOM1h-574-144 – SEQ ID NO:190

EVQLLES GGGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFFKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQIADTADRRYYDDSVKGRF
TISRDN SKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGLVTVSS

DOM1h-574-145 – SEQ ID NO:191

EVQLLES GGGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFFKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQIADTGDRRYDHSV KGRF
TISRDN SKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGLVTVSS

DOM1h-574-146 – SEQ ID NO:192

EVQLLES GGGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFFKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQIADTGDRRYDDAVKGRF
TISRDN SKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGLVTVSS

DOM1h-574-147 – SEQ ID NO:193

EVQLLES GGGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRYYAHSV KGRF
TISRDN SKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWGPVYWGQGLVTVSS

DOM1h-574-148 – SEQ ID NO:194

EVQLLES GGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQI SDTADRTYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFAYWGQGT LVTVSS

DOM1h-574-149 – SEQ ID NO:195

EVQLLES GGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQI SDTADRTYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWGP FQYWGQGT LVTVSS

DOM1h-574-150 – SEQ ID NO:196

EVQLLES GGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQI SDTADRTYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP FQYWGQGT LVTVSS

DOM1h-574-151 – SEQ ID NO:197

EVQLLES GGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQI SDTADRTYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAP FEYWGQGT LVTVSS

DOM1h-574-152 – SEQ ID NO:198

EVQLLES GGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQI SDTADRTYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAP FQYWGQGT LVTVSS

DOM1h-574-153 – SEQ ID NO:199

EVQLLES GGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQI SDTADRTYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVP FQYWGQGT LVTVSS

DOM1h-574-154 – SEQ ID NO:200

EVQLLES GGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQI SDTGDRRY YDHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAP FEYWGQGT LVTVSS

DOM1h-574-155 (SEQ ID NO: 21)

EVQLLES GGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFLKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQI SDTADRTYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVP FEYWGQGT LVTVSS

DOM1h-574-156 (SEQ ID NO: 1)

EVQLLES GGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFFKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADR TYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGLVTVSS

DOM1h-574-157 - SEQ ID NO:201

EVQLLES GGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFLKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADR TYYDHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWRPF EYWGQGLVTVSS

DOM1h-574-158 – SEQ ID NO:202

EVQLLES GGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFFKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADR TYYDHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWRPF EYWGQGLVTVSS

DOM1h-574-159 – SEQ ID NO:203

EVQLLES GGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFFKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADR TYYDHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGLVTVSS

DOM1h-574-160 (SEQ ID NO: 19)

EVQLLES GGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFLKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADR TYYDHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGLVTVSS

DOM1h-574-161 - SEQ ID NO:204

EVQLLES GGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFLKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADR TYYSHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGLVTVSS

DOM1h-574-162 (SEQ ID NO: 5)

EVQLLES GGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFFKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADR TYYSHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGLVTVSS

DOM1h-574-163 – SEQ ID NO:205

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYTHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-164 - SEQ ID NO:206

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYTHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-165 – SEQ ID NO:207

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-166 – SEQ ID NO:208

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-167 – SEQ ID NO:209

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTGDRRYDHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-168 – SEQ ID NO:210

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTGDRRYDHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-169 – SEQ ID NO:211

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIADTADRTYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-170 – SEQ ID NO:212

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYAHAVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGT LVT VSS

DOM1h-574-171 – SEQ ID NO:213

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIADTADRTYYDHSVKGREF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGT LVTVSS

DOM1h-574-172 – SEQ ID NO:214

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIADTADRTYYDHAVKGREF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGT LVTVSS

DOM1h-574-173 – SEQ ID NO:215

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIADTADRRYYAHSVKGREF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGT LVTVSS

DOM1h-574-174 – SEQ ID NO:216

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRRYYAHAVKGREF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGT LVTVSS

DOM1h-574-175 – SEQ ID NO:217

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIADTADRRYYAHAVKGREF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGT LVTVSS

DOM1h-574-176 – SEQ ID NO:218

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRRYYDHAVKGREF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGT LVTVSS

DOM1h-574-177 – SEQ ID NO:219

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIADTADRRYYDHAVKGREF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGT LVTVSS

DOM1h-574-178 – SEQ ID NO:220

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIADTADRRYYDHSVKGREF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGT LVTVSS

DOM1h-574-179 – SEQ ID NO:221

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYDDAVKGRF
TITRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGTLLTVSS

DOM1h-574-180 (SEQ ID NO: 6)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYAHAVKGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGTLLTVSS

DOM1m-15-12 (SEQ ID NO: 36)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQYIHTSVQWYQQKPGKAPKLLIYGSSRLHSGVPSRFSGSGSG
TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNHYSPTFGQGTKVEIKR

DOM1m-21-23 (SEQ ID NO: 37)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNRYSMGWLRQAPGKGLEWVSRIIDSYGRGTYIEDPVKGRF
SISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKISQFGSNAFDYWGQGTQVTVSS

DMS0111 (SEQ ID NO: 45)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYAHSVKGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGTLLTVSSASTDIQMTQSPSSLSAS
VGDRVTITCRASRPIGTTLNLSWYQQKPGKAPKLLILWNSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
FATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR

DMS0112 (SEQ ID NO: 46)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYAHSVKGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGTLLTVSSASTDIQMTQSPSSLSAS
VGDRVTITCRASRPIGTTLNLSWYQQKPGKAPKLLILFGRSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
FATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR

DMS0113 (SEQ ID NO: 47)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYAHSVKGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGTLLTVSSASTDIQMTQSPSSLSAS
VGDRVTITCRASQWIGSQLSWYQQKPGKAPKLLIMWRSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
FATYYCAQGLRHPKTFGQGTKVEIKR

DMS0114 (SEQ ID NO: 48)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGT LVTVSSASTDIQMTQSPSSLAS
VGDRVTITCRASQWIGSQLSWYQQKPGKAPKLLIMWRSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
FATYYCAQGLMKPMTFGQGTKVEIKR

DMS0115 (SEQ ID NO: 49)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGT LVTVSSASTSGPSDIQMTQSPSS
LSASVGDRVTITCRASRP IGT T LSWYQQKPGKAPKLLILWNSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL
QPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR

DMS0116 (SEQ ID NO: 50)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGT LVTVSSASTSGPSDIQMTQSPSS
LSASVGDRVTITCRASRP IGT T LSWYQQKPGKAPKLLILFGSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL
QPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR

DMS0117 (SEQ ID NO: 51)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGT LVTVSSASTSGPSDIQMTQSPSS
LSASVGDRVTITCRASQWIGSQLSWYQQKPGKAPKLLIMWRSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL
QPEDFATYYCAQGLRHPKTFGQGTKVEIKR

DMS0118 (SEQ ID NO: 52)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGT LVTVSSASTSGPSDIQMTQSPSS
LSASVGDRVTITCRASQWIGSQLSWYQQKPGKAPKLLIMWRSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL
QPEDFATYYCAQGLMKPMTFGQGTKVEIKR

DMS0121 (SEQ ID NO: 53)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGT LVTVSSASGGGGSGGGSGGGGS

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPIGTTLWSYQQKPGKAPKLLILWNSRLQSGVPSRFSGSGSG
 TDFTLTISLQPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR

DMS0122 (SEQ ID NO: 54)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYAHSVKGRF
 TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGLVTVSSASGGGGSGGGSGGGGS
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPIGTTLWSYQQKPGKAPKLLILFGSRLQSGVPSRFSGSGSG
 TDFTLTISLQPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR

DMS0123 (SEQ ID NO: 55)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYAHSVKGRF
 TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGLVTVSSASGGGGSGGGSGGGGS
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGSQLSWYQQKPGKAPKLLIMWRSSLQSGVPSRFSGSGSG
 TDFTLTISLQPEDFATYYCAQGLRHPKTFGQGTKVEIKR

DMS0124 (SEQ ID NO: 56)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYAHSVKGRF
 TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGLVTVSSASGGGGSGGGSGGGGS
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGSQLSWYQQKPGKAPKLLIMWRSSLQSGVPSRFSGSGSG
 TDFTLTISLQPEDFATYYCAQGLMKPMTFGQGTKVEIKR

DMS0132 (SEQ ID NO: 57)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYAHSVKGRF
 TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGLVTVSSASTDIQMTQSPSSLSAS
 VGDRVTITCRASRPIGTTLWSYQQKPGKAPKLLILWNSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPED
 FATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR

DMS0133 (SEQ ID NO: 58)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYAHSVKGRF
 TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGLVTVSSASTDIQMTQSPSSLSAS
 VGDRVTITCRASRPIGTTLWSYQQKPGKAPKLLILWNSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPED
 FATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR

DMS0134 (SEQ ID NO: 59)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYAHSVKGRF
 TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGLVTVSSASTDIQMTQSPSSLSAS
 VGDRVTITCRASRP IGTTL SWYQQKPGKAPKLLILWNSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
 FATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR

DMS0135 (SEQ ID NO: 60)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYSHSVKGRF
 TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGLVTVSSASTDIQMTQSPSSLSAS
 VGDRVTITCRASRP IGTTL SWYQQKPGKAPKLLILWNSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
 FATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR

DMS0136 (SEQ ID NO: 61)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYAHAVKGRF
 TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGLVTVSSASTDIQMTQSPSSLSAS
 VGDRVTITCRASRP IGTTL SWYQQKPGKAPKLLILWNSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
 FATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR

DMS0162 (SEQ ID NO: 62)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGPEWVSQISNTGDRITYYADSVKGRF
 TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGLVTVSC-40K linear PEG

DMS0163 (SEQ ID NO: 63)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGPEWVSQISNTGDRITYYADSVKGRF
 TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGLVTVSSASTSGPSDIQMTQSPSS
 LSASVGDRVTITCRASRP IGTML SWYQQKPGKAPKLLILAFSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL
 QPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKRAAAEQKLI SEEDLN

DMS0163-без метки (SEQ ID NO: 64)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGPEWVSQISNTGDRITYYADSVKGRF
 TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGLVTVSSASTSGPSDIQMTQSPSS
 LSASVGDRVTITCRASRP IGTML SWYQQKPGKAPKLLILAFSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL
 QPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR

DMS0168 (SEQ ID NO: 65)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYAHSVKGRF
 TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGLVTVSSASTSGPSDIQMTQSPSS
 LSASVGD RVTITCRASQSI IKHLK WYQQKPGKAPKLLIYGASRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISL
 QPEDFATYYCQGARWPQTFGQGTKVEIKRAAAEQKLISEEDLN

DMS0168-без метки (SEQ ID NO: 66)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYAHSVKGRF
 TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGLVTVSSASTSGPSDIQMTQSPSS
 LSASVGD RVTITCRASQSI IKHLK WYQQKPGKAPKLLIYGASRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISL
 QPEDFATYYCQGARWPQTFGQGTKVEIKR

DMS0169 (SEQ ID NO: 67)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYAHSVKGRF
 TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGLVTVSSASTSGPSDIQMTQSPSS
 LSASVGD RVTITCRASRP IGTMLSWYQQKPGKAPKLLILFGSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISL
 QPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKRAAAEQKLISEEDLN

DMS0169-без метки (SEQ ID NO: 68)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYAHSVKGRF
 TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGLVTVSSASTSGPSDIQMTQSPSS
 LSASVGD RVTITCRASRP IGTMLSWYQQKPGKAPKLLILFGSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISL
 QPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR

DMS0176 (SEQ ID NO: 69)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGPEWVSQISNTGDRYYADSVKGRF
 TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGLVTVSSDIQMTQSPSSLSASVGD
 RVTITCRASRP IGTTL SWYQQKPGKAPKLLIWFGSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAT
 YYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR

DMS0177 (SEQ ID NO: 70)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGPEWVSQISNTGDRYYADSVKGRF
 TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGLVTVSSDIQMTQSPSSLSASVGD
 RVTITCRASQWIGSQLSWYQQKPGKAPKLLIMWRSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAT
 YYCAQGAALPRTFGQGTKVEIKR

DMS0182 (SEQ ID NO: 71)

EVQLLES GGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGPEWVSQI SNTGDRITYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGLVTVSSASTDIQMTQSPSSLSAS
VGDRVTITCRASRP IGTTL SWYQQKPGKAPKLLIWFGRSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPED
FATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKRAAAEQKLISEEDLN

DMS0182-без метки (SEQ ID NO: 72)

EVQLLES GGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGPEWVSQI SNTGDRITYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGLVTVSSASTDIQMTQSPSSLSAS
VGDRVTITCRASRP IGTTL SWYQQKPGKAPKLLIWFGRSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPED
FATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR

DMS0184 (SEQ ID NO: 73)

EVQLLES GGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGPEWVSQI SNTGDRITYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGLVTVSSASTSGPSDIQMTQSPSS
LSASVGDRVTITCRASRP IGTTL SWYQQKPGKAPKLLIWFGRSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSL
QPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR

DMS0186 (SEQ ID NO: 74)

EVQLLES GGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGPEWVSQI SNTGDRITYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGLVTVSSASTDIQMTQSPSSLSAS
VGDRVTITCRASRP IGTML SWYQQKPGKAPKLLILFGSRSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPED
FATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKRAAAEQKLISEEDLN

DMS0186-без метки (SEQ ID NO: 75)

EVQLLES GGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGPEWVSQI SNTGDRITYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGLVTVSSASTDIQMTQSPSSLSAS
VGDRVTITCRASRP IGTML SWYQQKPGKAPKLLILFGSRSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPED
FATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR

DMS0188 (SEQ ID NO: 76)

EVQLLES GGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGPEWVSQI SNTGDRITYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGLVTVSSASTSGPSDIQMTQSPSS
LSASVGDRVTITCRASRP IGTML SWYQQKPGKAPKLLILFGSRSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSL
QPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKRAAAEQKLISEEDLN

DMS0188-без метки (SEQ ID NO: 77)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGPEWVSQISNTGDRITYYADSVKGRF
 TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGT LVT VSSASTSGPSDIQMTQSPSS
 LSASVGDRVTITCRASRP IGT T LSWYQQKPGKAPKLLILFGSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISL
 QPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR

DMS0189 (SEQ ID NO: 78)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGPEWVSQISNTGDRITYYADSVKGRF
 TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGT LVT VSSASTDIQMTQSPSSLSAS
 VGDRVTITCRASRP IGT T LSWYQQKPGKAPKLLILWNSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPED
 FATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKRAAAEQKLISEEDLN

DMS0189-без метки (SEQ ID NO: 79)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGPEWVSQISNTGDRITYYADSVKGRF
 TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGT LVT VSSASTDIQMTQSPSSLSAS
 VGDRVTITCRASRP IGT T LSWYQQKPGKAPKLLILWNSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPED
 FATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR

DMS0190 (SEQ ID NO: 80)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGPEWVSQISNTGDRITYYADSVKGRF
 TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGT LVT VSSASTSGPSDIQMTQSPSS
 LSASVGDRVTITCRASRP IGT T LSWYQQKPGKAPKLLILWNSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISL
 QPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKRAAAEQKLISEEDLN

DMS0190-без метки (SEQ ID NO: 81)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGPEWVSQISNTGDRITYYADSVKGRF
 TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGT LVT VSSASTSGPSDIQMTQSPSS
 LSASVGDRVTITCRASRP IGT T LSWYQQKPGKAPKLLILWNSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISL
 QPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR

DMS0191 (SEQ ID NO: 82)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGPEWVSQISNTGDRITYYADSVKGRF
 TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGT LVT VSSASTDIQMTQSPSSLSAS

VGDRVTITCRASQSIIKHLKWYQQKPGKAPKLLIYGASRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPED
FATYYCQQGTRWPQTFGQGTKVEIKRAAAEQKLISEEDLN

DMS0191-без метки (SEQ ID NO: 83)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGPEWVSQISNTGDRTYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGT LVT VSSASTDIQMTQSPSSLAS
VGDRVTITCRASQSIIKHLKWYQQKPGKAPKLLIYGASRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPED
FATYYCQQGTRWPQTFGQGTKVEIKR

DMS0192 (SEQ ID NO: 84)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGPEWVSQISNTGDRTYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGT LVT VSSASTSGPSDIQMTQSPSS
LSASVGDRVTITCRASQSIIKHLKWYQQKPGKAPKLLIYGASRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISL
QPEDFATYYCQQGARWPQTFGQGTKVEIKRAAAEQKLISEEDLN

DMS0192-без метки (SEQ ID NO: 85)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGPEWVSQISNTGDRTYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGT LVT VSSASTSGPSDIQMTQSPSS
LSASVGDRVTITCRASQSIIKHLKWYQQKPGKAPKLLIYGASRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISL
QPEDFATYYCQQGARWPQTFGQGTKVEIKR

DMS5519 (SEQ ID NO: 86)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYAHSV KGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGT LVT VSSASTSGPSDIQMTQSPSS
LSASVGDRVTITCRASRP IGTMLS WYQQKPGKAPKLLILAFSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISL
QPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR

DMS5520 (SEQ ID NO: 87)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGGHTYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYTGHWEPFDYWGQGT LVT VSSASTSGPSDIQMTQSPSS
LSASVGDRVTITCRASRP IGTTL SWYQQKPGKAPKLLILWNSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISL
QPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR

DMS5521 (SEQ ID NO: 88)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGLVTVSSASTDIQMTQSPSSLAS
VGDRVTITCRASRP IGTMLSWYQQKPGKAPKLLILAFSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPED
FATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR

DMS5522 (SEQ ID NO: 89)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGLVTVSSASTDIQMTQSPSSLAS
VGDRVTITCRASRP IGTMLSWYQQKPGKAPKLLILAFSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPED
FATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKRAAAEQKLISEEDLN

DMS5522-без метки (SEQ ID NO: 90)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGLVTVSSASTDIQMTQSPSSLAS
VGDRVTITCRASRP IGTMLSWYQQKPGKAPKLLILAFSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPED
FATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR

DMS5525 (SEQ ID NO: 91)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGGHTYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYTGHWEPFDYWGQGLVTVSSASTSGPSDIQMTQSPSS
LSASVGDRVTITCRASRP IGTMLSWYQQKPGKAPKLLILAFSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISL
QPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR

DMS5527 (SEQ ID NO: 92)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGLVTVSSASTSGPSDIQMTQSPSS
LSASVGDRVTITCRASRP IGTMLSWYQQKPGKAPKLLILFGSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISL
QPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR

DOM7h-11 (SEQ ID NO: 28)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRP IGTTLWSYQQKPGKAPKLLIWFGSRLQSGVPSRFSGSGSG
TDFTLTISLQPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR

DOM7h-11-3 (SEQ ID NO: 29)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPIGTTLWSYQQKPGKAPKLLILWNSRLQSGVPSRFSGSGSG
TDFTLTISSLQPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR

DOM7h-11-12 (SEQ ID NO: 30)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPIGTMLSWYQQKPGKAPKLLILFGSRLQSGVPSRFSGSGSG
TDFTLTISSLQPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR

DOM7h-11-15 (SEQ ID NO: 31)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPIGTMLSWYQQKPGKAPKLLILAFSRLQSGVPSRFSGSGSG
TDFTLTISSLQPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR

DOM7h-14 (SEQ ID NO: 32)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGSQLSWYQQKPGKAPKLLIMWRSSLQSGVPSRFSGSGSG
TDFTLTISSLQPEDFATYYCAQGAALPRTFGQGTKVEIKR

DOM7h-14-10 (SEQ ID NO: 33)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGSQLSWYQQKPGKAPKLLIMWRSSLQSGVPSRFSGSGSG
TDFTLTISSLQPEDFATYYCAQGLRHPKTFGQGTKVEIKR

DOM7h-14-18 (SEQ ID NO: 34)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGSQLSWYQQKPGKAPKLLIMWRSSLQSGVPSRFSGSGSG
TDFTLTISSLQPEDFATYYCAQGLMKPMTFGQGTKVEIKR

DOM7m-16 (SEQ ID NO: 35)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIIKHLKWYQQKPGKAPKLLIYGASRLQSGVPSRFSGSGSG
TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGARWPQTFGQGTKVEIKR

DMS0127: - SEQ ID NO:222

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNRYSMGWLRQAPGKGLEWVSRIDSYGRGTYIEDPVKGRF
SISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKISQFGSNAFDYWGQGTQVTVSSASTSGPSDIQMTQSPS

SLSASVGDRVTITCRASRPIGTMLSWYQQKPGKAPKLLILFGSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS
LQPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR

DMS5537 (SEQ ID NO: 39)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKY SMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYAHSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGLVTVSSASTDIQMTQSPSSLSAS
VGDRVTITCRASRPIGTMLSWYQQKPGKAPKLLILFGSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
FATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR

DMS5539 (SEQ ID NO: 41)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYIHTSVQWYQQKPGKAPKLLIYGSSRLHSGVPSRFSGSGSG
TDFTLTISSLQPEDFATYYCQNHYSPTFYGQGTKVEIKRASTD IQMTQSPSSLPASVGDRVTITCRA
SRPIGTMLSWYQQKPGKAPKLLILFGSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCAQAGT
HPTTFGQGTKVEIKR

DMS5538 (SEQ ID NO: 40)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGVNVSHDSMTWVRQAPGKGLEWVSAIRGPNGSTYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASGARHADTERPPSQQTMPFWGQGLVTVSSASTDIQMTQ
SPSSLSASVGDRVTITCRASRPIGTMLSWYQQKPGKAPKLLILFGSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT
ISSLQPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR

DMS5540 (SEQ ID NO: 42)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNRY SMGWL RQAPGKGLEWVSRIIDSYGRGTYIEDPVKGRF
SISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKISQFGSNAFDYWGQGTQVTVSSASTDIQMTQSPSSLSA
SVGDRVTITCRASRPIGTMLSWYQQKPGKAPKLLILFGSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE
DFATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR

Таблица 12: нуклеотидные последовательности

DOM1h-509 – SEQ ID NO:223

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTAGTCAGTATAGGATGCATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGAGTCTAG
 AGTGGGTCTCAAGTATTGATACTAGGGGTTCGTCTACATACTACGCAGACCCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTGTGACGATGTTTTCTCCTTTTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAA
 CCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-510 – SEQ ID NO:224

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGCTGATTATGGGATGCGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCATCTATTACGCGGACTGGTCGTGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGAAATGGCGGAATCGGCATGGTGAGTATCTTGCTGATTTTGACTACTGGG
 GTCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-543 – SEQ ID NO:225

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTATGAGGTATAGGATGCATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCATCGATTGATTCTAATGGTTCTAGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGAAAGATCGTACGGAGCGTTCGCCGGTTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAA
 CCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-549 – SEQ ID NO:226

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTTGATTATGAGATGCATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCATCTATTAGTGAGAGTGGTACGACGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGAAACGTCGTTTTTCTGCTTCTACGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574 – SEQ ID NO:227

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG

AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGGTCATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGAAATATACGGGTTCGTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574' – SEQ ID NO:228

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGGTCATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGAAATATACGGGTTCATTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-1 – SEQ ID NO:229

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGGTCATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGAAATATACGGGTTCGTGGGAGCCTTATGACTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-2 – SEQ ID NO:230

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGGTCATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGAAATATACGGGTTCGTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-4 – SEQ ID NO:231

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGGTCATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGAAATATACGGGTTCGTGGGAGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-7 – SEQ ID NO:232

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGGTCATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGAATACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-8 – SEQ ID NO:233

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGTCCAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGGTCATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGAATACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACAGTCTCGAGC

DOM1h-574-9 – SEQ ID NO:234

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGGTCATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATATCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATATGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGAATACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-10 – SEQ ID NO:235

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGATCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGGTCATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGAATACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-11 – SEQ ID NO:236

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCAGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGGTCATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC

CGCGGTATATTACTGTGCGAAATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGACCACTGGGGTCAGGGGACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-12 – SEQ ID NO:237

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCATACTACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGAAATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-13 – SEQ ID NO:238

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCGTACATACTACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGAAATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-14 – SEQ ID NO:239

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCGTACATACTACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-15 – SEQ ID NO:240

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCATACTACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-16 – SEQ ID NO:241

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGTCCAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACAGTCTCGAGC

DOM1h-574-17 – SEQ ID NO:242

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGTCCAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACAGTCTCGAGC

DOM1h-574-18 – SEQ ID NO:243

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGGTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGATCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-19 – SEQ ID NO:244

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGGTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGATCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-25 – SEQ ID NO:245

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGCTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-26 – SEQ ID NO:246

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-27 – SEQ ID NO:247

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGAAGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-28 – SEQ ID NO:248

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-29 – SEQ ID NO:249

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGAGGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-30 – SEQ ID NO:250

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTGCGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGGTTC

ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGCATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGAAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-31 – SEQ ID NO:251

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTAACTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-32 – SEQ ID NO:252

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-33 – SEQ ID NO:253

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACTCGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGTGCCTTTTGACAACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-35 – SEQ ID NO:254

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACACCTTTATTACGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTCAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-36 – SEQ ID NO:255

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTTGGTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCGGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTTCGTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-37 – SEQ ID NO:256

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTTTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCGGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAAGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTTCGTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-38 – SEQ ID NO:257

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGGATACGGGTGATCGTAGATACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTTCGTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-39 – SEQ ID NO:258

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCGAGACGCGGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTTCGTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-40 – SEQ ID NO:259

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCGAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTTCGTTGGGAGCCTTTTAAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-53 – SEQ ID NO:260

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTAGTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTGGAATACGGGTGAGCGTAGATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATCCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCGTGGGAGCCTTTTGAATACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-54 – SEQ ID NO:261

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTGGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCGGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATCCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCGTGGGAGCCTTATGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-65 – SEQ ID NO:262

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTGGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGATAATCCCAAGAACACACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCGTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-66 – SEQ ID NO:263

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTGCGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATCCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCGTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-67 – SEQ ID NO:264

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTGCGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATCCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC

CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-68 – SEQ ID NO:265

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTGCGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCTTGGAGGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-69 – SEQ ID NO:266

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTGCGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-70 – SEQ ID NO:267

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTCGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGGTATATACGGGTGCGTGGGAGCCTTTTGCTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-71 – SEQ ID NO:268

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTCGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCGTTGGAAGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-72 (SEQ ID NO: 23)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-73 – SEQ ID NO:269

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGAGGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-74 – SEQ ID NO:270

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-75 - SEQ ID NO:271

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGGATACGGGTGATCGTAGATACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-76 – SEQ ID NO:272

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCCCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGGATACGGGTGATCGTAGATACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGAAGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-77 – SEQ ID NO:273

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTCGGATACGGGTGATCGTAGATACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-78 – SEQ ID NO:274

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTCGGATACGGGTGATCGTAGATACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCTTGGAGGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-79 – SEQ ID NO:275

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTCGGATACGGGTGATCGTAGATACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-84 – SEQ ID NO:276

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTCGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACGCGGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCGTGGGAGCCTTTTGTCCTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-85 – SEQ ID NO:277

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTCGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACGCGGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC

CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGAAGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-86 – SEQ ID NO:278

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCCCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACGCGGTGAAGGGGCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAAGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-87 – SEQ ID NO:279

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACGCGGTGAAGGGGCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGAGGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-88 – SEQ ID NO:280

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACGCGGTGAAGGGGCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-90 – SEQ ID NO:281

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTTTGAAGTTTTTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTGCGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-91 – SEQ ID NO:282

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTTTGAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC

ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-92 – SEQ ID NO:283

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACGGGTGATCGTAGATACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-93 – SEQ ID NO:284

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTTTGAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACGGGTGATCGTAGATACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-94 – SEQ ID NO:285

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTGCGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGCATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGGTGGCCCCGACTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-95 – SEQ ID NO:286

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTGCGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGCATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGGTGGCCCCGACTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-96 – SEQ ID NO:287

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCGTGGCCCGACTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-97 – SEQ ID NO:288

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCGTGGCCCGACTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-98 – SEQ ID NO:289

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGGATACGGGTGATCGTAGATACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCGTGGCCCGACTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-99 – SEQ ID NO:290

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGGATACGGGTGATCGTAGATACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCGTGGCCCGACTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-100 - SEQ ID NO:291

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGTCCAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGGCCTGGGGTGACAGGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCGTGGGAGCCTTTTACTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-101 SEQ ID NO:292

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGTCCAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTCGGACGGCGGTCAGAGGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-102 – SEQ ID NO:293

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGTCCAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTCGGACTCCGGTTACCGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-103 – SEQ ID NO:294

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGTCCAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTCGGACGGGGGTACGCGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-104 – SEQ ID NO:295

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGTCCAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTCGGACAAGGGTACGCGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-105 – SEQ ID NO:296

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGTCCAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTCGGAGACCGGTCGAGGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC

CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-106 – SEQ ID NO:297

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTAACAATACGGGTTGACACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-107 – SEQ ID NO:298

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCCAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-108 – SEQ ID NO:299

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCCAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-109 (SEQ ID NO: 24)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTGGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-110 SEQ ID NO:300

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC

AGCCTCCGGATTACACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTCGGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGGGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-111 – SEQ ID NO:301

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTCGGATACTGCTGATCGTACATACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGGGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-112 – SEQ ID NO:302

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTCGGATACTGCTGATCGTACATACTACACACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGGGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-113 – SEQ ID NO:303

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGCAGATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGGGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-114 – SEQ ID NO:304

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGTACATACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGGGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-115 – SEQ ID NO:305

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGTACATACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCGGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-116 – SEQ ID NO:306

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGGATACTGCTGATCGTAGATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCGGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-117 – SEQ ID NO:307

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGGATACTGCTGATCGTAGATACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCGGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-118 – SEQ ID NO:308

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGGTATATACTGGGCGTTGGGTGTCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-119 – SEQ ID NO:309

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGCTATATACTGGGCGTTGGGTGTCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-120 – SEQ ID NO:310

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTT
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGGTATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-121 – SEQ ID NO:311

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGCTATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-122 – SEQ ID NO:312

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTGCGAATACTGCTGATCGTAGATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCCGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-123 – SEQ ID NO:313

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGTAGATACTACGCAGACGCGGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCCGTGGGAGCCTTTTGCTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-124 – SEQ ID NO:314

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
GGCCTCCGGATTACACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGCGATCGTAGATACTACGCACACGCGGTGAAGGGCCGGTTC

ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-125 – SEQ ID NO:315

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTGCGAATACTGCTGATCGTAGATACTACGCAGACGCGGTGAAGGGGCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-126 – SEQ ID NO:316

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTGCGAATACTGCGGTGATCGTAGATACTACGCACACGCGGTGAAGGGGCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-127 – SEQ ID NO:317

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTGGAATACTGCTGATCGTAGATACTACGCACACGCGGTGAAGGGGCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-128 SEQ ID NO:318

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTGCGAATACTGCGGTGATCGTAGATACTACGCACACGCGGTGAAGGGGCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-129 – SEQ ID NO:319

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTGTGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACGCGGTGAAGGGGCGGTTT
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCGTTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-130 – SEQ ID NO:320

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTGCGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACGCGGTGAAGGGGCGGTTT
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCGTTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-131 – SEQ ID NO:321

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTCGGATACTGCTGATCGTACATACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCGTTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-132 – SEQ ID NO:322

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTCGGATACTGCTGATCGTACATACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCGTTGGAGGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-133 – SEQ ID NO:323

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTCGGATACTGCTGATCGTACATACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCGTTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-134 – SEQ ID NO:324

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACATACTACTCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-135 – SEQ ID NO:325

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACATACTACACACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-137 – SEQ ID NO:326

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACATACTACACAGACGCGGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGCTCTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-138 (SEQ ID NO: 25)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-139 – SEQ ID NO:327

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTTTGAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC

CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-140 – SEQ ID NO:328

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTGCGGATACGGGTGATCGTAGATACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-141 – SEQ ID NO:329

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTAGATACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-142 – SEQ ID NO:330

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTAGATACTACGATCACTCTGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAACCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-143 – SEQ ID NO:331

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTAGATACTACGATGACGCGGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-144 – SEQ ID NO:332

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTGCGGATACTGCTGATCGTAGATACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-145 – SEQ ID NO:333

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTGCGGATACTGGGTGATCGTAGATACTACGATCACTCTGTGAAGGGCCGGTTC
 ACTATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-146 – SEQ ID NO:334

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTGCGGATACTGGGTGATCGTAGATACTACGATGACGCGGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-147 – SEQ ID NO:335

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGGGCCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-148 – SEQ ID NO:336

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGTGCCTTTTGCCTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-149 – SEQ ID NO:337

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTCGGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCGTTGGGGACCTTTTCAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-150 – SEQ ID NO:338

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTCGGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCGTTGGGAGCCTTTTCAGTACTGGGGTCAGGGAACCTC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-151 – SEQ ID NO:339

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTCGGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCGTTGGGCGCCTTTTCAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-152 – SEQ ID NO:340

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTCGGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCGTTGGGCGCCTTTTCAGTACTGGGGTCAGGGAACCTC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-153 - SEQ ID NO:341

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTCGGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC

CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGTGCCTTTTCAGTACTGGGGTCAGGGCACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-154 SEQ ID NO:342

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACCGGTGATCGTAGATACTACGATCACTCTGTGAAGGGCCGGTTC
ACTATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-155 – SEQ ID NO:343

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTTTGAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-156 (SEQ ID NO: 22)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-157 – SEQ ID NO:344

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTTTGAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACATACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGAGGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-158 – SEQ ID NO:345

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACATACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGAGGCCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-159 – SEQ ID NO:346

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACATACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGGCCCTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-160 – SEQ ID NO:347

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTTTGAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACATACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGGCCCTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-161 – SEQ ID NO:348

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTTTGAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACATACTACTCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-162 (SEQ ID NO: 26)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACATACTACTCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-163 – SEQ ID NO:349

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACACCTTTTTCAAGTATTTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTCGGATACTGCTGATCGTACATACTACACACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-164 – SEQ ID NO:350

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACACCTTTTTGAAGTATTTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTCGGATACTGCTGATCGTACATACTACACACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-165 – SEQ ID NO:351

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACACCTTTTTCAAGTATTTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTCGGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-166 – SEQ ID NO:352

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACACCTTTTTGAAGTATTTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTCGGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-167 – SEQ ID NO:353

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACACCTTTTTGAAGTATTTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTCGGATACCGGTGATCGTAGATACTACGATCACTCTGTGAAGGGCCGGTTC
ACTATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC

CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-168 – SEQ ID NO:354

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTCGGATACCGGTGATCGTAGATACTACGATCACTCTGTGAAGGGCCGGTTC
ACTATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-169 – SEQ ID NO:355

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTGCGGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGCGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-170 – SEQ ID NO:356

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTTTTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTCGGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACGCGGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-171 – SEQ ID NO:357

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTGCGGATACTGCTGATCGTACATACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-172 – SEQ ID NO:358

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTGCGGATACTGCTGATCGTAGATACTACGATCACGCGGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-173 – SEQ ID NO:359

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTGCGGATACTGCTGATCGTAGATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGTCGGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-174 – SEQ ID NO:360

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTGCGATACTGCTGATCGTAGATACTACGCACACGCGGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGTCGGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-175 – SEQ ID NO:361

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTGCGGATACTGCTGATCGTAGATACTACGCACACGCGGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGTCGGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-176 SEQ ID NO:362

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTGCGATACTGCTGATCGTAGATACTACGATCACGCGGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGTCGGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-177 – SEQ ID NO:363

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTGCGGATACTGCTGATCGTAGATACTACGATCACGCGGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGGACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-178 – SEQ ID NO:364

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTGCGGATACTGCTGATCGTAGATACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-179 – SEQ ID NO:365

GAGGTGCAGCTGCTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTAGATACTACGATGACGCGGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCACCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1h-574-180 (SEQ ID NO: 27)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACGCGGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1m-15-12 - SEQ ID NO:366

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTG
 CCGGGCAAGTCAGTATATTCATACGAGTGTACAGTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAAC
 TCCTGATCTATGGGTCGTCCAGGTTGCATAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG

ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGAA
TCATTATAGTCCTTTTACGTACGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

DOM1m-21-23 – SEQ ID NO:367

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACACCTTTAATAGGTATAGTATGGGGTGGCTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACGATTGATTCTTATGGTCGTGGTACATACTACGAAGACCCCGTGAAGGGCCGGTTC
AGCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCCGTATATTACTGTGCGAAAATTTCTCAGTTTGGGTCAAATGCGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAA
CCCAGGTCACCGTCTCGAGC

DMS0111 – SEQ ID NO:368

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT
GTAGGAGACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGACGTTAAGTTGGTACCA
GCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCCTTTGGAATTTCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCAT
CACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGAT
TTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGA
AATCAAACGG

DMS0112 – SEQ ID NO:369

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT
GTAGGAGACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGATGTTAAGTTGGTACCA
GCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCCTTGTGTTGGTTCCCGGTTGCAAAGTGGGGTCCCAT
CACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGAT
TTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGA
AATCAAACGG

DMS0113 – SEQ ID NO:370

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACACCTTTGTTAAGTATTTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT
 GTAGGAGACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGGTCTCAGTTATCTTGGTACCA
 GCAGAAACCAGGGAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCATGTGGCGTTCCCTCGTTGCAAAGTGGGGTCCCAT
 CACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGAT
 TTTGCTACGTACTACTGTGCTCAGGGTTTGAGGCATCCTAAGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGA
 AATCAAACGG

DMS0114 – SEQ ID NO:371

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACACCTTTGTTAAGTATTTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT
 GTAGGAGACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGGTCTCAGTTATCTTGGTACCA
 GCAGAAACCAGGGAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCATGTGGCGTTCCCTCGTTGCAAAGTGGGGTCCCAT
 CACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGAT
 TTTGCTACGTACTACTGTGCTCAGGGTCTTATGAAGCCTATGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGA
 AATCAAACGG

DMS0115 – SEQ ID NO:372

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACACCTTTGTTAAGTATTTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACAGTGGTCCATCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC
 CTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGACGTT
 AAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCCTTTGGAATTCCCGTTTGCAA
 GTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG
 CAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTTCGGCCAAGG
 GACCAAGGTGGAAATCAAACGG

DMS0116 – SEQ ID NO:373

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACACCTTTGTTAAGTATTTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG

AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCAGTGGTCCATCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC
 CTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGATGTT
 AAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTTGTTTGGTTCCCGGTTGCAAA
 GTGGGGTCCCATCACGTTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG
 CAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTCCGCCAAGG
 GACCAAGGTGGAAATCAAACGG

DMS0117 – SEQ ID NO:374

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCAGTGGTCCATCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC
 CTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGGTCTCAGTT
 ATCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCATGTGGCGTTCCCTCGTTGCAAA
 GTGGGGTCCCATCACGTTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG
 CAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTGCTCAGGGTTTGAGGCATCCTAAGACGTTCCGCCAAGG
 GACCAAGGTGGAAATCAAACGG

DMS0118 – SEQ ID NO:375

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCAGTGGTCCATCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC
 CTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGGTCTCAGTT
 ATCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCATGTGGCGTTCCCTCGTTGCAAA
 GTGGGGTCCCATCACGTTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG
 CAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTGCTCAGGGTCTTATGAAGCCTATGACGTTCCGCCAAGG
 GACCAAGGTGGAAATCAAACGG

DMS0121 – SEQ ID NO:376

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC

CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCAGCGGCGGTGGCGGATCC
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTG
CCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGACGTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGC
TCCTGATCCTTTGGAATTCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG
ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGC
TGGGACGCATCCTACGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

DMS0122 SEQ ID NO:377

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCAGCGGCGGTGGCGGATCC
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTG
CCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGATGTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGC
TCCTGATCTTGTGTTGGTTCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG
ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGC
TGGGACGCATCCTACGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

DMS0123 – SEQ ID NO:378

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCAGCGGCGGTGGCGGATCC
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTG
CCGGGCAAGTCAGTGGATTGGGTCTCAGTTATCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGC
TCCTGATCATGTGGCGTTCCCTCGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG
ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTGCTCAGGG
TTTGAGGCATCCTAAGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

DMS0124 – SEQ ID NO:379

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCAGCGGCGGTGGCGGATCC

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCAACATCACTTG
 CCGGGCAAGTCAGTGGATTGGGTCTCAGTTATCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGC
 TCCTGATCATGTGGCGTTCTCGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG
 ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTGCTCAGGG
 TCTTATGAAGCCTATGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

DMS0132 – SEQ ID NO:380

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT
 GTAGGAGACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGACGTTAAGTTGGTACCA
 GCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCCTTTGGAATTTCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCAT
 CACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGAT
 TTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGA
 AATCAAACGG

DMS0133 – SEQ ID NO:381

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCCGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT
 GTAGGAGACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGACGTTAAGTTGGTACCA
 GCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCCTTTGGAATTTCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCAT
 CACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGAT
 TTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGA
 AATCAAACGG

DMS0134 – SEQ ID NO:382

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT
 GTAGGAGACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGACGTTAAGTTGGTACCA
 GCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCCTTTGGAATTTCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCAT

CACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGAT
 TTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGA
 AATCAAACGG

DMS0135 - SEQ ID NO:383

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTTTCAGTATTTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTCGGATACTGCTGATCGTACATACTACTCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT
 GTAGGAGACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGACGTTAAGTTGGTACCA
 GCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCCTTTGGAATTCCTCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCAT
 CACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGAT
 TTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGA
 AATCAAACGG

DMS0136 – SEQ ID NO:384

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTCGGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACGCGGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT
 GTAGGAGACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGACGTTAAGTTGGTACCA
 GCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCCTTTGGAATTCCTCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCAT
 CACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGAT
 TTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGA
 AATCAAACGG

DMS0162 – SEQ ID NO:385

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTTCGATGGGATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGTCCAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTCGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACAGTCTCGTGT

DMS0163 – SEQ ID NO:386

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGTCCAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGAATACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACAGTCTCGAGCGCTAGCACCAAGTGGTCCATCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC
 CTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGATGTT
 AAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCCTTGCTTTTTTCCCGTTTGCAAA
 GTGGGGTCCCATCACGTTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCAACATCAGCAGTCTG
 CAACCTGAAGATTTTGTACGTACTACTGCGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTCCGCCAAGG
 GACCAAGGTGGAAATCAAACGGGCGGCCGAGAACAACAACTCATCTCAGAAGAGGATCTGAAT

DMS0163-без метки – SEQ ID NO:387

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGTCCAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGAATACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACAGTCTCGAGCGCTAGCACCAAGTGGTCCATCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC
 CTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGATGTT
 AAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCCTTGCTTTTTTCCCGTTTGCAAA
 GTGGGGTCCCATCACGTTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCAACATCAGCAGTCTG
 CAACCTGAAGATTTTGTACGTACTACTGCGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTCCGCCAAGG
 GACCAAGGTGGAAATCAAACGG

DMS0168 – SEQ ID NO:388

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTGGGTGCCTTTTGAATACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCAAGTGGTCCATCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC
 CTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTATTAAGCATTT
 AAAGTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCCGGTTGCAAA
 GTGGGGTCCCATCACGTTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCAACATCAGCAGTCTG
 CAACCTGAAGATTTTGTACGTACTACTGTCAACAGGGGGCTCGGTGGCCTCAGACGTTCCGCCAAGG
 GACCAAGGTGGAAATCAAACGGGCGGCCGAGAACAACAACTCATCTCAGAAGAGGATCTGAAT

DMS0168-без метки – SEQ ID NO:389

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCAGTGGTCCATCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC
 CTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTATTAAGCATTT
 AAAGTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCCGGTTGCAA
 GTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTCTCACCATCAGCAGTCTG
 CAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGGGGCTCGGTGGCCTCAGACGTTGGCCAAGG
 GACCAAGGTGGAATCAAACGG

DMS0169 – SEQ ID NO:390

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCAGTGGTCCATCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC
 CTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGATGTT
 AAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTTGTTTGGTTCCCGGTTGCAA
 GTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTCTCACCATCAGCAGTCTG
 CAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTGGCCAAGG
 GACCAAGGTGGAATCAAACGGGCGGCCGAGAACAACAACTCATCTCAGAAGAGGATCTGAAT

DMS0169-без метки – SEQ ID NO:391

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCAGTGGTCCATCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC
 CTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGATGTT
 AAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTTGTTTGGTTCCCGGTTGCAA
 GTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTCTCACCATCAGCAGTCTG
 CAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTGGCCAAGG
 GACCAAGGTGGAATCAAACGGGCGGCCGAGAACAACAACTCATCTCAGAAGAGGATCTGAAT

DMS0176 – SEQ ID NO:392

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCCAG

AGTGGGTCTCACAGATTTGGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACAGTCTCGAGCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
 CGTGTACACCATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGACGTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACC
 AGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTGGTTTGGTTCCCGGTTGCAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCA
 GTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACG
 TACTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTGCGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACG
 G

DMS0177 – SEQ ID NO:393

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGTCCAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTGGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACAGTCTCGAGCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
 CGTGTACACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGGTCTCAGTTATCTTGGTACCAGCAGAAACC
 AGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCATGTGGCGTTCCCTCGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCA
 GTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACG
 TACTACTGTGCTCAGGGTGGCGGCTTGCTAGGACGTTGCGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACG
 G

DMS0182 – SEQ ID NO:394

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGTCCAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTGGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACAGTCTCGAGCGCTAGCACCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT
 GTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGACGTTAAGTTGGTACCA
 GCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTGGTTTGGTTCCCGGTTGCAAAGTGGGGTCCCAT
 CACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGAT
 TTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTGCGCCAAGGGACCAAGGTGGA
 AATCAAACGGGCGGCCGAGAACAAAACTCATCTCAGAAGAGGATCTGAAT

DMS0182-без метки – SEQ ID NO:395

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGTCCAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTGGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC

CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACAGTCTCGAGCGCTAGCACCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT
 GTAGGAGACCGTGTCAACCATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCGATTGGGACGACGTTAAGTTGGTACCA
 GCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTGGTTTGGTTCCCGGTTGCAAAGTGGGGTCCCAT
 CACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGAT
 TTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGA
 AATCAAACGG

DMS0184 – SEQ ID NO:396

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGTCCAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACAGTCTCGAGCGCTAGCACCGAGTGGTCCATCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC
 CTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCAACCATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCGATTGGGACGACGTT
 AAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTGGTTTGGTTCCCGGTTGCAA
 GTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG
 CAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTCCGCCAAGG
 GACCAAGGTGGAAATCAAACGG

DMS0186 – SEQ ID NO:397

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGTCCAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACAGTCTCGAGCGCTAGCACCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT
 GTAGGAGACCGTGTCAACCATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCGATTGGGACGATGTTAAGTTGGTACCA
 GCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTTGTTTGGTTCCCGGTTGCAAAGTGGGGTCCCAT
 CACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGAT
 TTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTCCGCCAAGGGACCAAGGTGGA
 AATCAAACGGGCGGCCGAGAACAAAACTCATCTCAGAAGAGGATCTGAAT

DMS0186-без метки – SEQ ID NO:398

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGTCCAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCC

TGGTCACAGTCTCGAGCGCTAGCACCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT
GTAGGAGACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGATGTTAAGTTGGTACCA
GCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTTGTGTTGGTTCCCGGTTGCAAAGTGGGGTCCCAT
CACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCAACATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGAT
TTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTCCGCCAAGGGACCAAGGTGGA
AATCAAACGG

DMS0188 – SEQ ID NO:399

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGTCCAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACAGTCTCGAGCGCTAGCACCGAGTGGTCCATCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC
CTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGATGTT
AAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTTGTGTTGGTTCCCGGTTGCAA
GTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCAACATCAGCAGTCTG
CAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTCCGCCAAGG
GACCAAGGTGGAATCAAACGGGCGGCCGAGAACAAAACTCATCTCAGAAGAGGATCTGAAT

DMS0188-без метки – SEQ ID NO:400

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGTCCAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACAGTCTCGAGCGCTAGCACCGAGTGGTCCATCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC
CTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGATGTT
AAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTTGTGTTGGTTCCCGGTTGCAA
GTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCAACATCAGCAGTCTG
CAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTCCGCCAAGG
GACCAAGGTGGAATCAAACGG

DMS0189 – SEQ ID NO:401

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGTCCAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACAGTCTCGAGCGCTAGCACCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT
GTAGGAGACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGACGTTAAGTTGGTACCA
GCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCCTTTGGAATTCCTGTTGCAAAGTGGGGTCCCAT

CACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGAT
 TTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGA
 AATCAAACGGGCGGCCGAGAACAAAACTCATCTCAGAAGAGGATCTGAAT

DMS0189-без метки – SEQ ID NO:402

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGTCCAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTCAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTTCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGAATACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACAGTCTCGAGCGCTAGCACCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT
 GTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGACGTTAAGTTGGTACCA
 GCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCCTTTGGAATTCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCAT
 CACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGAT
 TTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGA
 AATCAAACGG

DMS0190 – SEQ ID NO:403

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGTCCAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTCAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTTCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGAATACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACAGTCTCGAGCGCTAGCACCGAGTGGTCCATCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC
 CTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGACGTT
 AAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCCTTTGGAATTCCCGTTTGCAA
 GTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG
 CAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTTCGGCCAAGG
 GACCAAGGTGGAATCAAACGGGCGGCCGAGAACAAAACTCATCTCAGAAGAGGATCTGAAT

DMS0190-без метки – SEQ ID NO:404

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGTCCAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTCAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTTCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGAATACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACAGTCTCGAGCGCTAGCACCGAGTGGTCCATCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC
 CTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGACGTT
 AAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCCTTTGGAATTCCCGTTTGCAA
 GTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG

CAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTCCGCCAAGG
GACCAAGGTGGAAATCAAACGG

DMS0191 – SEQ ID NO:405

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGTCCAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGAAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT
GTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTATTAAGCATTAAAGTGGTACCA
GCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCCGGTTGCAAAGTGGGGTCCCAT
CACGTTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGAT
TTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGGGACTCGGTGGCCTCAGACGTTCCGCCAAGGGACCAAGGTGGA
AATCAAACGGGCGGCCGAGAACAAAACTCATCTCAGAAGAGGATCTGAAT

DMS0191-без метки SEQ ID NO:406

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGTCCAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGAAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT
GTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTATTAAGCATTAAAGTGGTACCA
GCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCCGGTTGCAAAGTGGGGTCCCAT
CACGTTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGAT
TTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGGGACTCGGTGGCCTCAGACGTTCCGCCAAGGGACCAAGGTGGA
AATCAAACGG

DMS0192 – SEQ ID NO:407

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGTCCAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGAAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCGAGTGGTCCATCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC
CTGTCTGCATCTGTAGGTGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTATTAAGCATT
AAAGTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCCGGTTGCAA
GTGGGGTCCCATCACGTTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG
CAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGGGGCTCGGTGGCCTCAGACGTTCCGCCAAGG
GACCAAGGTGGAAATCAAACGGGCGGCCGAGAACAAAACTCATCTCAGAAGAGGATCTGAAT

DMS0192-без метки – SEQ ID NO:408

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTTCGATGGGATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGTCCAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCAGTGGTCCATCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC
CTGTCTGCATCTGTAGGTGACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTATTAAGCATTTT
AAAGTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCCGGTTGCAAA
GTGGGGTCCCATCACGTTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG
CAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGGGGCTCGGTGGCCTCAGACGTTTCGGCCAAGG
GACCAAGGTGGAAATCAAACGG

DMS5519 – SEQ ID NO:409

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCAGTGGTCCATCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC
CTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGATGTT
AAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCCTTGCTTTTTTCCCGTTTGCAAA
GTGGGGTCCCATCACGTTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG
CAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGCGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTTCGGCCAAGG
GACCAAGGTGGAAATCAAACGG

DMS5520 – SEQ ID NO:410

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGTCTAG
AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGGTCATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
CGCGGTATATTACTGTGCGAAATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCC
TGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCAGTGGTCCATCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC
CTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGACGTT
AAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCCTTTGGAATTCCCGTTTGCAAA
GTGGGGTCCCATCACGTTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG
CAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTTCGGCCAAGG
GACCAAGGTGGAAATCAAACGG

DMS5521 – SEQ ID NO:411

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT
 GTAGGAGACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGATGTTAAGTTGGTACCA
 GCAGAAACCAGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCCTTGCTTTTCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCAT
 CACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGAT
 TTTGCTACGTACTACTGCGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGA
 AATCAAACGG

DMS5522 – SEQ ID NO:412

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT
 GTAGGAGACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGATGTTAAGTTGGTACCA
 GCAGAAACCAGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCCTTGCTTTTCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCAT
 CACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGAT
 TTTGCTACGTACTACTGCGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGA
 AATCAAACGGGCGGCCGAGAACAAAACTCATCTCAGAAGAGGATCTGAAT

DMS5522-без метки – SEQ ID NO:413

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT
 GTAGGAGACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGATGTTAAGTTGGTACCA
 GCAGAAACCAGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCCTTGCTTTTCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCAT
 CACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGAT
 TTTGCTACGTACTACTGCGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGA
 AATCAAACGG

DMS5525 SEQ ID NO:414

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGGTCATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGAAATATACGGGTCAATTGGGAGCCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCAGTGGTCCATCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC
 CTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGATGTT
 AAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCCTTGCTTTTTTCCCGTTTGCAAA
 GTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG
 CAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGCGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTTCGGCCAAGG
 GACCAAGGTGGAAATCAAACGG

DMS5527 – SEQ ID NO:415

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGC
 AGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAG
 AGTGGGTCTCACAGATTTTCGGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
 ACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACAC
 CGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCC
 TGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCAGTGGTCCATCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC
 CTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGATGTT
 AAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTTGTTTGGTTCCCGGTTTGCAAA
 GTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG
 CAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTTCGGCCAAGG
 GACCAAGGTGGAAATCAAACGG

DOM7h-11 – SEQ ID NO:416

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTG
 CCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGACGTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGC
 TCCTGATCTGGTTTGGTTCCCGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG
 ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGC
 TGGGACGCATCCTACGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

DOM7h-11-3 – SEQ ID NO:417

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTG
 CCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGACGTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGC
 TCCTGATCCTTTGGAATTTCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG
 ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGC
 TGGGACGCATCCTACGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

DOM7h-11-12 – SEQ ID NO:418

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCAACCATCACTTG
 CCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGATGTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGC
 TCCTGATCTTGTGTTGGTTCCCGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG
 ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGC
 TGGGACGCATCCTACGACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

DOM7h-11-15 – SEQ ID NO:419

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCAACCATCACTTG
 CCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGATGTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGC
 TCCTGATCCTTGCTTTTTCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG
 ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTGCGCGCAGGC
 TGGGACGCATCCTACGACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

DOM7h-14 – SEQ ID NO:420

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCAACCATCACTTG
 CCGGGCAAGTCAGTGGATTGGGTCTCAGTTATCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGC
 TCCTGATCATGTGGCGTTCCCTCGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG
 ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTGCTCAGGG
 TGCGGCGTTGCCTAGGACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

DOM7h-14-10 – SEQ ID NO:421

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCAACCATCACTTG
 CCGGGCAAGTCAGTGGATTGGGTCTCAGTTATCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGC
 TCCTGATCATGTGGCGTTCCCTCGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG
 ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTGCTCAGGG
 TTTGAGGCATCCTAAGACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

DOM7h-14-18 – SEQ ID NO:422

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCAACCATCACTTG
 CCGGGCAAGTCAGTGGATTGGGTCTCAGTTATCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGC
 TCCTGATCATGTGGCGTTCCCTCGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG
 ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTGCTCAGGG
 TCTTATGAAGCCTATGACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

DOM7m-16 – SEQ ID NO:423

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCAACCATCACTTG

CCGGGCAAGTCAGAGCATTATTAAGCATTTAAAGTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGC
TCCTGATCTATGGTGCATCCCGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG
ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGG
GGCTCGGTGGCCTCAGACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

VhD2: - SEQ ID NO:424

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCC
TCCGGAGTTAACGTTAGCCATGACTCTATGACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTAT
CAGCCATTCGGGGGCTAACGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGTGA
CAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTATTGCGCG
AGTGGGGCTAGGCATGCGGATACGGAGCGGCCTCCGTGCGAGCAGACCATGCCGTTTGGGGTCAGGGAACC
CTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM1m-21-23: - SEQ ID NO:425

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCC
TCCGGATTCACCTTTAATAGGTATAGTATGGGGTGGCTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCT
CACGGATTGATTCTTATGGTTCGTGGTACATACTACGAAGACCCGTGAAGGGCCGGTTCAGCATCTCCCGCGA
CAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCG
AAAATTTCTCAGTTTGGGTCAAATGCGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCAGGTACCGTCTCGAGC

DOM1m-15-12: - SEQ ID NO:426

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGC
AAGTCAGTATATTCATACGAGTGTACAGTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAACTCCTGATCTAT
GGGTGCTCCAGGTTGCATAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCA
CCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGAATCATTATAGTCCTTTTACGTACG
GCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

DOM7h-11-12dh S12P: - SEQ ID NO:427

GATATCCAGATGACGCAGTCTCCGAGCTCTCTGCCAGCGAGCGTTGGCGACCGTGTGACCATCACTTGCCGCG
CTTCTCGTCCGATCGGTACCATGCTGTCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGCAAAGCCCCGAAACTCCTGATCCTG
TTCGGTTCTCGCCTGCAGTCTGGTGTACCGAGCCGTTTCAGCGGTTCTGGTAGCGGCACCGACTTTACCTCAC
GATCTCTAGCCTGCAGCCAGAGGATTTGCGGACCTATTACTGTGCTCAGGCGGGTACCCACCCGACTACCTTCG
GCCAGGGTACGAAGGTGGAAATCAAACGG

DMS0127: - SEQ ID NO:428

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCC
 TCCGGATTACCTTTAATAGGTATAGTATGGGGTGGCTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCT
 CACGGATTGATTCTTATGGTCGTGGTACATACTACGAAGACCCGTGAAGGGCCGGTTCAGCATCTCCGCGA
 CAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCCGTATATTACTGTGCG
 AAAATTTCTCAGTTTGGGTCAAATGCGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCAGGTACCGTCTCGAGCGCTA
 GCACCAGTGGTCCATCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGT
 ACCATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGATGTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCC
 CCTAAGCTCCTGATCTTGTTGGTTCCCGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGG
 GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGGA
 CGCATCCTACGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

DMS5537 (SEQ ID NO: 43)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCC
 TCCGGATTACCTTTTCAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCT
 CACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCGCGAC
 AATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGA
 TATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCAC
 CGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGG
 CAAGTCGTCCGATTGGGACGATGTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTT
 GTTTGGTCCCGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCA
 CCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTT
 GGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

DMS5539 (SEQ ID NO: 38)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCATCTAGCCTGTCTGCTTCTGTAGGTGACCGGTTACTATTACCTGTCGTGC
 AAGCCAGTACATCCACACCTCTGTTCACTGGTATCAGCAGAAACCGGGTAAAGCGCCAAACTGCTGATTTAC
 GGTTCTTCCGCTGACAGCGGCGTTCCATCTCGTTCTCTGGCAGCGGTTCTGGTACGGATTTACGCTGAC
 CATTAGCTCTCTCCAGCCGGAAGACTTTGCCACGTACTACTGCCAGCAGAACCACTACTCTCCGTTTACCTACGG
 TCAGGGCACCAAAGTGAGATTAAACGTGCTAGCACCGATATCCAGATGACGCAGTCTCCGAGCTCTTGCCA
 GCGAGCGTTGGCGACCGTGTGACCATCACTTGCCGCGCTTCTCGTCCGATCGGTACCATGCTGTCTTGGTACCA
 GCAGAAACCAGGCAAAGCCCCGAACTCCTGATCCTGTTGCGTTCTCGCCTGCAGTCTGGTGTACCGAGCCGT
 TTCAGCGGTTCTGGTAGCGGCACCGACTTTACCCTACGATCTCTAGCCTGCAGCCAGAGGATTTCCGACCTA
 TTAAGTGTGCTCAGGCGGGTACCCACCCGACTACCTTCGGCCAGGGTACGAAGGTGGAAATCAAACGG

DMS5538 (SEQ ID NO: 44)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCC
 TCCGGAGTTAACGTTAGCCATGACTCTATGACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTAT
 CAGCCATTCGGGGGCCTAACGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGTGA

CAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTATTGCGCG
 AGTGGGGCTAGGCATGCGGATACGGAGCGGCCTCCGTCGCAGCAGACCATGCCGTTTTGGGGTCAGGGAACC
 CTGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGG
 AGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGATGTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACCA
 GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTTGTGGTTCCCGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGCGA
 GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTGCTACGTACTACTGTGCG
 CAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTCCGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

DMS5540 (SEQ ID NO: 9)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCC
 TCCGGATTACCTTTAATAGGTATAGTATGGGGTGGCTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCT
 CACGGATTGATTCTTATGGTCTGGTACATACTACGAAGACCCCGTGAAGGGCCGGTTCAGCATCTCCCGCGA
 CAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCCGTATATTACTGTGCG
 AAAATTTCTAGTTTGGGTCAAATGCGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCAGGTCACCGTCTCGAGCGCTA
 GCACCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGC
 CGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGATGTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTG
 ATCTTGTGGTTCCCGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTAC
 TCTACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGA
 CGTTCCGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

Олигонуклеотидные последовательности

AS9: CAGGAAACAGCTATGACCATG - SEQ ID NO:429

AS65: TTGTAAAACGACGGCCAGTG - SEQ ID NO:430

AS339: TTCAGGCTGCGCAACTGTTG - SEQ ID NO:431

AS639: CGCCAAGCTTGCATGCAAATTC - SEQ ID NO:432

AS1029: - SEQ ID NO:433

CCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTgtTaagtaTtcGatgggGTGGGTCCGCCAGG

AS1030: - SEQ ID NO:434

TCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAcagatttcgaatacgggtgatcgtacataCta
 CgcagactccgtgaagggcCGGTTACCATCTCCC

AS1031: - SEQ ID NO:435

GAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGatAtaTacgggtcggttgGgagccttttgactaCT
 GGGGTACAGGGAACCCTGGTC

AS1031':- SEQ ID NO:436 AAAGGTGAATCCGGAGGCTGCACAGG

AS1032:- SEQ ID NO:437 TGAGACCCACTCTAGACCCTTCCCTGGA

AS1033:- SEQ ID NO:438 CGCACAGTAATATACCGCGGTGTCCTC

PAS40: TCAAGCGCTAGCACCGACATCCAGATGACCCAGTCTC – SEQ ID NO:439

JAL102: - SEQ ID NO:440

GGAATTCCATATGAAATACCTGCTGCCGACCGCTGCTGCTGGTCTGCTGCTCCTCGCTGCCAGCCGGCGATGG
CCGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGG

ZHT304: SEQ ID NO:441 CATCTGGATGTCGGTGCTAGCGCTTGAGACGGTGACCAG

ZHT327: SEQ ID NO:442

GGTTAACCGCGGCCGCGAATTCGGATCCCTCGAGTCATTACCGTTTGATTTCCACCTT

ZHT332: SEQ ID NO:443

GGAATTCCATATGAAATACCTGCTGCCGACCGCTGCTGCTGGTCTGCTGCTCCTCGCTGCCAGCCGGCGATGG
CCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCA

ZHT333: SEQ ID NO:444 AAACGTGCTAGCACCGATATCCAGATGACGCAGTCTCC

ZHT334: GGATATCGGTGCTAGCACGTTTAATCTCCACTTT – SEQ ID NO:445

ZHT335: CATCTGGATGTCGGTGCTAGCGCTCGAGACGGT – SEQ ID NO:446

Эпитоп: NSICCTKCHKGTLY – SEQ ID NO:447

Эпитоп: NSICCTKCHKGTLY – SEQ ID NO:448

Эпитоп: CRKNQYRHYWSENLF – SEQ ID NO:449

Эпитоп: NQYRHYWSENLFQCF – SEQ ID NO:450

Линкер: ASTSGPS – SEQ ID NO:451

Линкер: ASGGGSGGGGSGGGGS – SEQ ID NO:452

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Единичный вариабельный домен иммуноглобулина против рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55), содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности DOM1h-574-156 (SEQ ID NO: 1), где (1) единичный вариабельный домен содержит сайт связывания, который специфически связывается с человеческим TNFR1 с константой диссоциации (KD) 500 пМ или менее, как определено методом поверхностного плазмонного резонанса, и (2) единичный вариабельный домен представляет собой неконкурентный ингибитор TNFR1.

2. Единичный вариабельный домен по п.1, содержащий сайт связывания, который специфически связывается с человеческим TNFR1 с константой скорости диссоциации (Koff) 2×10^{-4} с⁻¹ или менее, как определено методом поверхностного плазмонного резонанса.

3. Единичный вариабельный домен по п.1 или 2, который специфически связывает TNFR1 человека, яванского макака и возможно собаки.

4. Единичный вариабельный домен по любому из пп.1-3, который ингибирует связывание TNFR1 человека, яванского макака и возможно собаки с DOM1h-574-156 (SEQ ID NO: 1).

5. Единичный вариабельный домен по любому из пп.1-4, который:

1) нейтрализует TNFR1 с ND50 (средняя нейтрализующая доза) примерно 5 нМ или менее в стандартном анализе MRC5, как определено посредством ингибирования TNF-альфа-индуцированной секре-

ции IL-8;

2) нейтрализует TNFR1 с ND50 примерно 150 нМ или менее в стандартном анализе L929, как определено посредством ингибирования TNF-альфа-индуцированной цитотоксичности;

3) нейтрализует TNFR1 с ND50 примерно 5 нМ или менее в стандартном анализе КИ яванского макака, как определено посредством ингибирования TNF-альфа-индуцированной секреции IL-8.

6. Полиспецифический лиганд, содержащий единичный вариабельный домен иммуноглобулина, как определено в любом из пп.1-5, и возможно по меньшей мере один единичный вариабельный домен иммуноглобулина, который специфически связывается с сывороточным альбумином (SA).

7. Полиспецифический лиганд по п.6, где единичный вариабельный домен против SA содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична последовательности DOM7h-11 (SEQ ID NO: 28), DOM7h-11-3 (SEQ ID NO: 29), DOM7h-11-12 (SEQ ID NO: 30), DOM7h-11-15 (SEQ ID NO: 31), DOM7h-14 (SEQ ID NO: 32), DOM7h-14-10 (SEQ ID NO: 33), DOM7h-14-18 (SEQ ID NO: 34) или DOM7m-16 (SEQ ID NO: 35).

8. Полиспецифический лиганд по п.6 или 7, где линкер находится между единичным вариабельным доменом против TNFR1 и единичным вариабельным доменом против SA и содержит аминокислотную последовательность AST, возможно ASTSGPS.

9. Полиспецифический лиганд, содержащий:

(1) единичный вариабельный домен иммуноглобулина против рецептора TNF α 1 типа (TNFR1; p55), который содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности DOM1h-574-156 (SEQ ID NO: 1),

(2) по меньшей мере один единичный вариабельный домен иммуноглобулина против сывороточного альбумина (SA), который специфически связывается с SA, где единичный вариабельный домен против SA содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична последовательности DOM7h-11-3 (SEQ ID NO: 29), и

(3) возможно, где линкер находится между единичным вариабельным доменом против TNFR1 и единичным вариабельным доменом против SA и содержит аминокислотную последовательность AST, возможно ASTSGPS.

10. Антагонист TNFR1, содержащий единичный вариабельный домен или полиспецифический лиганд по любому из пп.1-9.

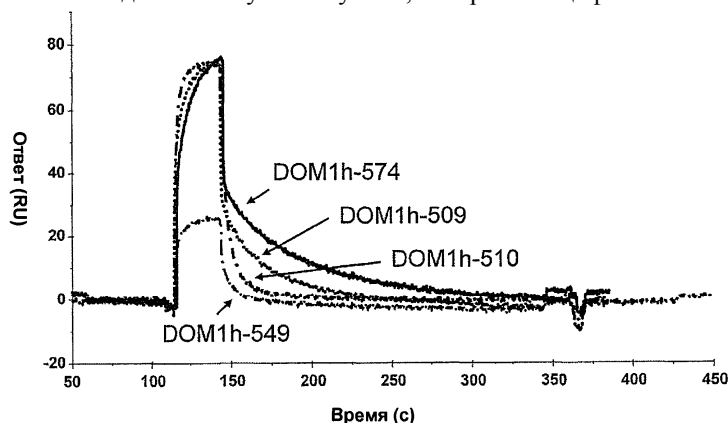
11. Применение антагониста TNFR1 по п.10 для лечения и/или профилактики воспалительного состояния.

12. Применение по п.11, где состояние выбрано из группы, состоящей из артрита, рассеянного склероза, воспалительного заболевания кишечника и хронического обструктивного заболевания легких.

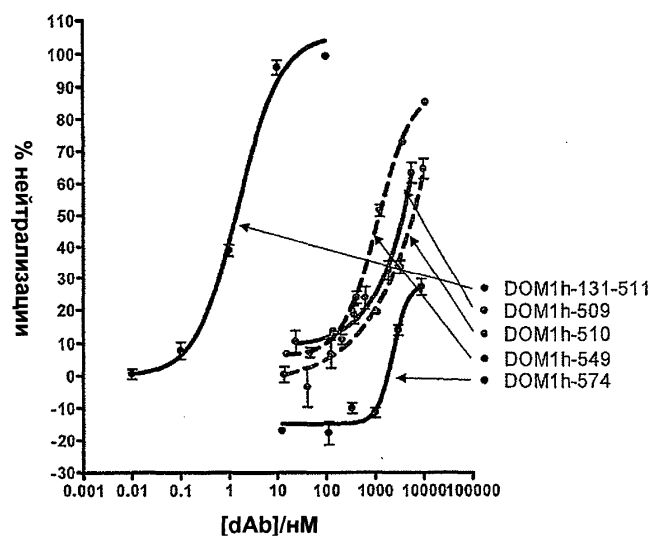
13. Применение антагониста TNFR1 по п.10 в изготовлении лекарственного средства для лечения и/или профилактики воспалительного состояния.

14. Применение по п.13, где состояние выбрано из группы, состоящей из артрита, рассеянного склероза, воспалительного заболевания кишечника и хронического обструктивного заболевания легких.

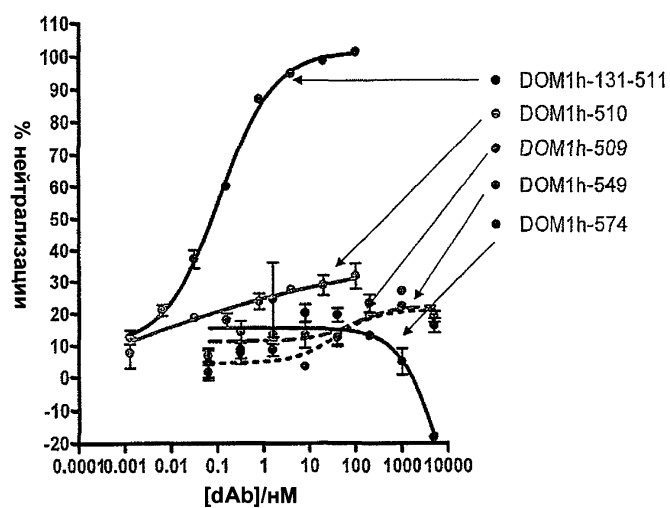
15. Выделенная или рекомбинантная нуклеиновая кислота, где нуклеиновая кислота содержит нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична нуклеотидной последовательности DOM1h-574-156 (SEQ ID NO: 22), и где нуклеиновая кислота кодирует полипептид, содержащий единичный вариабельный домен иммуноглобулина, который специфически связывается с TNFR1.



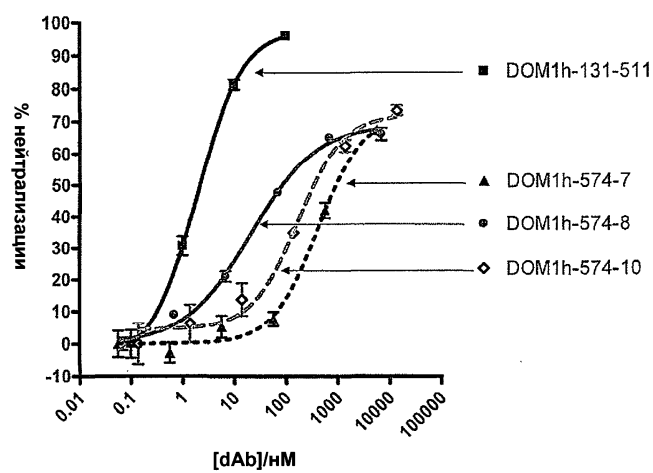
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

Остаток по Kabat	1	1	1	1	5	1	1	1	1	10	1	1	1	1	15	1	1	1	1	20
DOM1h-574	E	V	Q	L	L	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L
DOM1h-574-10	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-11	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-12	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-13	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-14	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-15	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-16	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-17	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-18	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-19	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-7	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-8	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Остаток по Kabat	1	1	1	1	25	1	1	1	1	30	1	1	1	1	35	1	1	1	1	40
DOM1h-574	S	C	A	A	S	G	F	T	F	V	<u>K</u>	<u>Y</u>	<u>S</u>	<u>M</u>	<u>G</u>	W	V	R	Q	A
DOM1h-574-10	.	.	.	.	.	.	.	.	.	G	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-11	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-12	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-13	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-14	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-15	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-16	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-17	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-18	.	.	.	.	.	.	.	.	.	G	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-19	.	.	.	.	.	.	.	.	.	G	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-7	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-8	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

Фиг. 5A

Остаток по Kabat	1	1	1	1	45	1	1	1	1	50	1	1	1	1	54	1	1	1	1	59
DOM1h-574	P	G	K	G	L	E	W	V	S	<u>Q</u>	<u>I</u>	<u>S</u>	<u>N</u>	<u>T</u>	<u>G</u>	<u>G</u>	<u>H</u>	<u>T</u>	<u>Y</u>	<u>Y</u>
DOM1h-574-10	.	.	.	D	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-11	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-12	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-13	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-14	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-15	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-16	.	.	.	P	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-17	.	.	.	P	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-18	.	.	.	D	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-19	.	.	.	D	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-7	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-8	.	.	.	P	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Остаток по Kabat	1	1	1	1	64	1	1	1	1	69	1	1	1	1	74	1	1	1	1	79
DOM1h-574	<u>A</u>	<u>D</u>	<u>S</u>	<u>V</u>	<u>K</u>	<u>G</u>	R	F	T	I	S	R	D	N	S	K	N	T	L	Y
DOM1h-574-10	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-11	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-12	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-13	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-14	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-15	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-16	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-17	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-18	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-19	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-7	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-8	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

Фиг. 5B

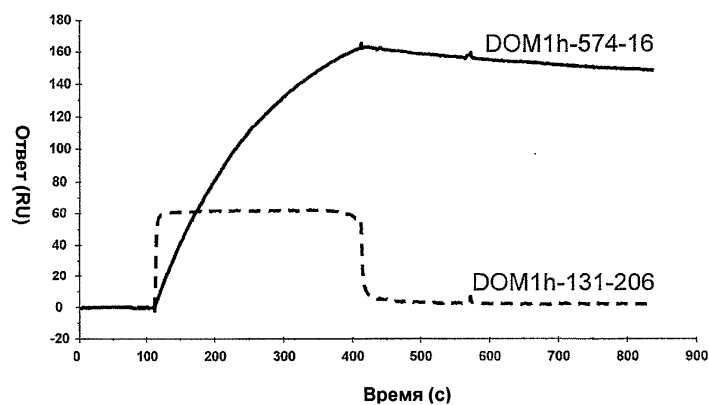
Остаток по Kabat	1	1	1	1	82b	1	1	1	1	86	1	1	1	1	91	1	1	1	1	96
DOM1h-574	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	K	<u>Y</u>	<u>T</u>
DOM1h-574-10	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-11	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-12	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-13	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-14	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.
DOM1h-574-15	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.
DOM1h-574-16	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.
DOM1h-574-17	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.
DOM1h-574-18	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.
DOM1h-574-19	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.
DOM1h-574-7	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.
DOM1h-574-8	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.

Остаток по Kabat	1	1	1	1	100a	1	1	1	1	104	1	1	1	1	109	1	1	1	1	
DOM1h-574	<u>G</u>	<u>R</u>	<u>W</u>	<u>E</u>	<u>P</u>	<u>F</u>	<u>D</u>	<u>Y</u>	<u>W</u>	<u>G</u>	<u>Q</u>	<u>G</u>	<u>T</u>	<u>L</u>	<u>V</u>	<u>T</u>	<u>V</u>	<u>S</u>	<u>S</u>	
DOM1h-574-10	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-11	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-12	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-13	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-14	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-15	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-16	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-17	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-18	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-19	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-7	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-8	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

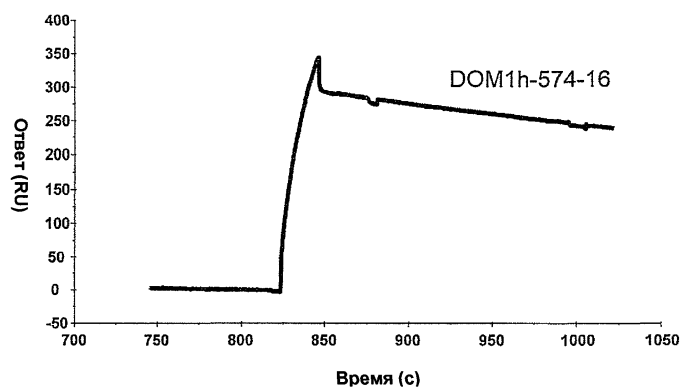
Фиг. 5C

			10	20	30	40
ECD TNFR1	человека		MGLSTVPD	LLPLVLELLVGI	YPSGVIGLVPHL	GDREKR
ECD TNFR1	Суно				P.R.	
ECD TNFR1	собаки		P.G.	A.LE.	IS.TA.	PRN.V.
ECD TNFR1	мыши				S.	
			50	60	70	80
ECD TNFR1	человека		DSVCPQGKYI	HPQNN	SICTKCHKGT	YLYND
ECD TNFR1	Суно			V.		
ECD TNFR1	собаки		AIL.	DD.		L.
ECD TNFR1	мыши		L.	V.SK.	VS.	S.R.V
			90	100	110	120
ECD TNFR1	человека		CRECESGS	FTASEN	HLRHCL	SCSKCR
ECD TNFR1	Суно					
ECD TNFR1	собаки		N.T.	Q.	N.	P.Y
ECD TNFR1	мыши		K.T.	Q.Y.Q.	KT.	S.P.QA.
			130	140	150	160
ECD TNFR1	человека		RDIVCGCR	KNQXRHI	WSENLFQ	CFNCSL
ECD TNFR1	Суно			Y.		
ECD TNFR1	собаки			F.	T.	N.QI.
ECD TNFR1	мыши		K.	KE.FQR.L.	TH.VD.	P.F.TIP.K.
			170	180	190	200
ECD TNFR1	человека		KQNTVCT	CHAGFF	LRNE	NCVSC
ECD TNFR1	Суно					T.
ECD TNFR1	собаки		I.	H.	V.	NT.G.
ECD TNFR1	мыши		T.	N.	S.P.H.	NE.M.PPL

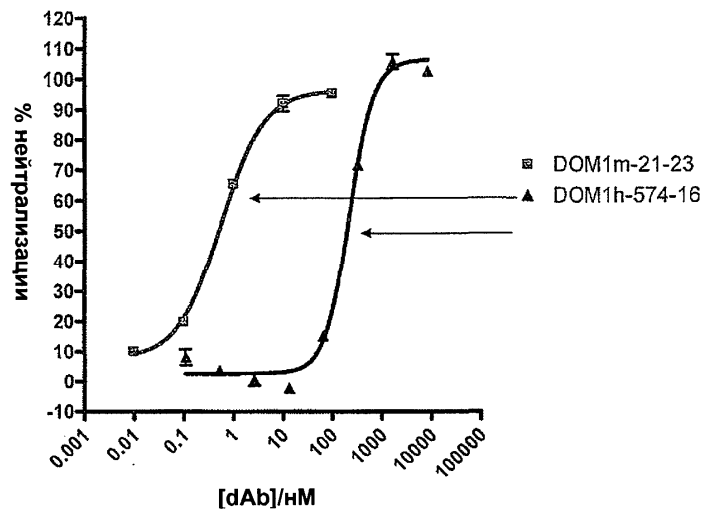
Фиг. 6



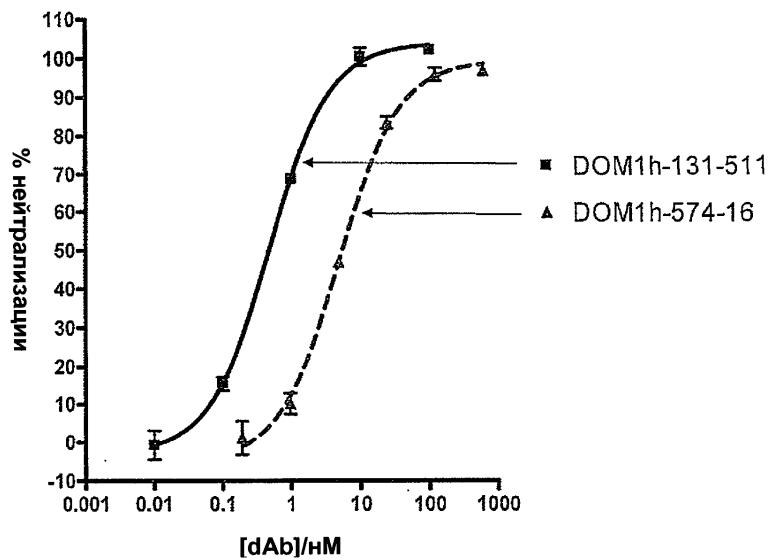
Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10

Остаток по Kabat	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
DOM1h-574	E	V	Q	L	L	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L
DOM1h-574-109	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-132	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-135	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-138	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-14	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-156	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-162	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-180	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-72	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

Остаток по Kabat	1	2	3	4	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
DOM1h-574	S	C	A	A	S	G	F	T	F	V	K	Y	E	M	G	W	V	R	Q	A
DOM1h-574-109	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-132	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-135	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-138	.	.	.	.	.	.	.	.	.	F	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-14	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-156	.	.	.	.	.	.	.	.	.	F	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-162	.	.	.	.	.	.	.	.	.	F	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-180	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-72	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

Фиг. 11А

Остаток по Kabat	1	1	1	1	45	1	1	1	1	50	1	1	1	1	54	1	1	1	1	59
DOM1h-574	P	G	K	G	L	E	W	V	S	Q	I	S	N	H	G	G	H	H	Y	Y
DOM1h-574-109	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	A	D	R	.	.	.
DOM1h-574-132	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	A	D	R	.	.	.
DOM1h-574-135	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	A	D	R	.	.	.
DOM1h-574-138	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	A	D	R	.	.	.
DOM1h-574-14	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	A	D	R	.	.	.
DOM1h-574-156	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	A	D	R	.	.	.
DOM1h-574-162	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	A	D	R	.	.	.
DOM1h-574-180	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	A	D	R	.	.	.
DOM1h-574-72	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	A	D	R	.	.	.
Остаток по Kabat	1	1	1	1	64	1	1	1	1	69	1	1	1	1	74	1	1	1	1	79
DOM1h-574	A	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	D	N	S	K	N	T	L	Y
DOM1h-574-109	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-132	D	H	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-135	H	H	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-138	H	H	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-14	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-156	.	H	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-162	S	H	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-180	.	.	A	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-72	.	H	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

Фиг. 11В

Остаток по Kabat	1	1	1	1	82b	1	1	1	1	86	1	1	1	1	91	1	1	1	1	96
DOM1h-574	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	K	Y	T
DOM1h-574-109	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.
DOM1h-574-132	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.
DOM1h-574-135	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.
DOM1h-574-138	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.
DOM1h-574-14	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.
DOM1h-574-156	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.
DOM1h-574-162	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.
DOM1h-574-180	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.
DOM1h-574-72	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.
Остаток по Kabat	1	1	1	1	100a	1	1	1	1	104	1	1	1	1	109	1	1	1	1	
DOM1h-574	G	R	W	E	P	F	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	
DOM1h-574-109	.	.	.	V	.	.	E	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
DOM1h-574-132	.	.	.	R	.	.	E	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
DOM1h-574-135	.	.	.	V	.	.	E	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
DOM1h-574-138	.	.	.	P	.	.	E	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
DOM1h-574-14	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
DOM1h-574-156	.	.	.	V	.	.	E	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
DOM1h-574-162	.	.	.	V	.	.	E	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
DOM1h-574-180	.	.	.	V	.	.	E	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
DOM1h-574-72	.	.	.	V	.	.	E	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	

Фиг. 11С

Остаток по Kabat	1	1	1	1	5	1	1	1	1	10	1	1	1	1	15	1	1	1	1	20
DOM1h-574	E	V	Q	L	L	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L
DOM1h-574-123	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-125	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-126	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-129	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-133	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-137	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-160	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-93	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Остаток по Kabat	1	1	1	1	25	1	1	1	1	30	1	1	1	1	35	1	1	1	1	40
DOM1h-574	S	C	A	A	S	G	F	T	F	V	K	Y	S	M	G	W	V	R	Q	A
DOM1h-574-123	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-125	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-126	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-129	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-133	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-137	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-160	.	.	.	.	.	.	.	.	.	L	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-93	.	.	.	.	.	.	.	.	.	L	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

Фиг. 12А

Остаток по Kabat	†	†	†	†	45	†	†	†	†	50	†	†	†	†	54	†	†	†	†	59
DOM1h-574	P	G	K	G	L	E	W	V	S	<u>Q</u>	<u>I</u>	<u>S</u>	<u>N</u>	<u>T</u>	<u>G</u>	<u>Q</u>	<u>H</u>	<u>T</u>	<u>Y</u>	<u>Y</u>
DOM1h-574-123	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-125	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	<u>A</u>	.	.	.	<u>D</u>	<u>R</u>	<u>R</u>	.	.
DOM1h-574-126	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	<u>A</u>	.	.	.	<u>D</u>	<u>R</u>	<u>R</u>	.	.
DOM1h-574-129	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	<u>V</u>	.	.	.	<u>D</u>	<u>R</u>	<u>R</u>	.	.
DOM1h-574-133	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	<u>D</u>	<u>R</u>	<u>R</u>	.	.
DOM1h-574-137	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	<u>D</u>	.	.	<u>A</u>	<u>D</u>	<u>R</u>	.	.
DOM1h-574-160	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	<u>D</u>	.	.	<u>A</u>	<u>D</u>	<u>R</u>	.	.
DOM1h-574-93	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	<u>D</u>	.	.	<u>D</u>	<u>R</u>	<u>R</u>	.	.

Остаток по Kabat	†	†	†	†	64	†	†	†	†	69	†	†	†	†	74	†	†	†	†	79
DOM1h-574	<u>A</u>	<u>D</u>	<u>S</u>	<u>Y</u>	<u>K</u>	<u>G</u>	R	F	T	I	S	R	D	N	S	K	N	T	L	Y
DOM1h-574-123	.	.	<u>A</u>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-125	.	.	<u>A</u>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-126	.	<u>H</u>	<u>A</u>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-129	.	<u>H</u>	<u>A</u>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-133	<u>D</u>	<u>H</u>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-137	<u>T</u>	<u>H</u>	<u>A</u>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-160	<u>D</u>	<u>H</u>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-93	<u>D</u>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

Фиг. 12B

Остаток по Kabat	†	†	†	†	82b	†	†	†	†	86	†	†	†	†	91	†	†	†	†	96
DOM1h-574	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	K	<u>Y</u>	<u>T</u>
DOM1h-574-123	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.
DOM1h-574-125	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.
DOM1h-574-126	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.
DOM1h-574-129	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.
DOM1h-574-133	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.
DOM1h-574-137	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.
DOM1h-574-160	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.
DOM1h-574-93	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.

Остаток по Kabat	†	†	†	†	100a	†	†	†	†	104	†	†	†	†	109	†	†	†	†
DOM1h-574	<u>G</u>	<u>R</u>	<u>W</u>	<u>E</u>	<u>P</u>	<u>F</u>	<u>D</u>	<u>Y</u>	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
DOM1h-574-123	.	.	.	.	.	.	<u>V</u>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-125	.	.	.	.	.	.	<u>V</u>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-126	.	.	.	.	.	.	<u>V</u>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-129	.	.	.	.	.	.	<u>V</u>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-133	.	.	.	.	.	.	<u>V</u>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-137	.	.	.	.	.	.	<u>V</u>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-160	.	.	.	.	.	.	<u>V</u>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-93	.	.	.	.	.	.	<u>V</u>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

Фиг. 12C

Остаток по Kabat	†	†	†	†	5	†	†	†	†	10	†	†	†	†	15	†	†	†	†	20
DOM1h-574	E	V	Q	L	L	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L
DOM1h-574-109	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-126	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-133	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-135	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-138	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-139	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-155	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-156	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-16	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-162	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-180	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-72	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

Остаток по Kabat	†	†	†	†	25	†	†	†	†	30	†	†	†	†	35	†	†	†	†	40
DOM1h-574	S	C	A	A	S	G	F	T	F	V	<u>K</u>	<u>Y</u>	<u>S</u>	<u>M</u>	<u>G</u>	W	V	R	Q	A
DOM1h-574-109	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-126	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-133	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-135	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-138	.	.	.	.	.	.	.	.	.	F	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-139	.	.	.	.	.	.	.	.	.	L	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-155	.	.	.	.	.	.	.	.	.	L	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-156	.	.	.	.	.	.	.	.	.	F	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-16	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-162	.	.	.	.	.	.	.	.	.	F	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-180	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-72	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

Фиг. 13A

Остаток по Kabat	'	'	'	'	45	'	'	'	'	50	'	'	'	'	54	'	'	'	'	59
DOM1h-574	P	G	K	G	L	E	W	V	S	Q	I	S	N	F	G	G	H	H	Y	Y
DOM1h-574-109	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	A	D	R	.	.	.
DOM1h-574-126	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	A	D	R	.	.	.
DOM1h-574-133	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	A	D	R	.	.	.
DOM1h-574-135	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	A	D	R	.	.	.
DOM1h-574-138	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	A	D	R	.	.	.
DOM1h-574-139	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	A	D	R	.	.	.
DOM1h-574-155	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	A	D	R	.	.	.
DOM1h-574-156	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	A	D	R	.	.	.
DOM1h-574-16	.	.	.	.	P	.	.	.	.	.	.	.	.	.	A	D	R	.	.	.
DOM1h-574-162	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	A	D	R	.	.	.
DOM1h-574-180	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	A	D	R	.	.	.
DOM1h-574-72	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	A	D	R	.	.	.

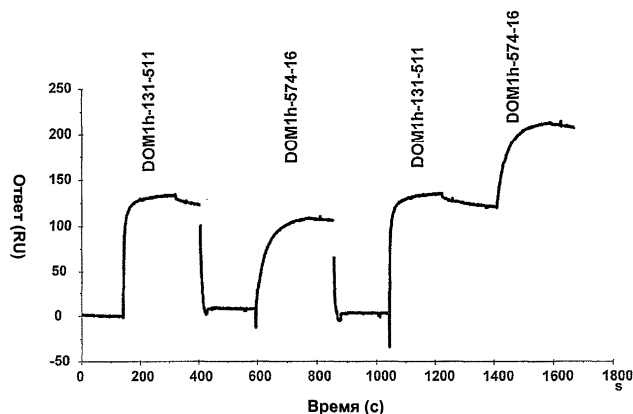
Остаток по Kabat	'	'	'	'	64	'	'	'	'	69	'	'	'	'	74	'	'	'	'	79
DOM1h-574	A	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	D	N	S	K	N	T	L	Y
DOM1h-574-109	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-126	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-133	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-135	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-138	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-139	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-155	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-156	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-16	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-162	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-180	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-72	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

Фиг. 13B

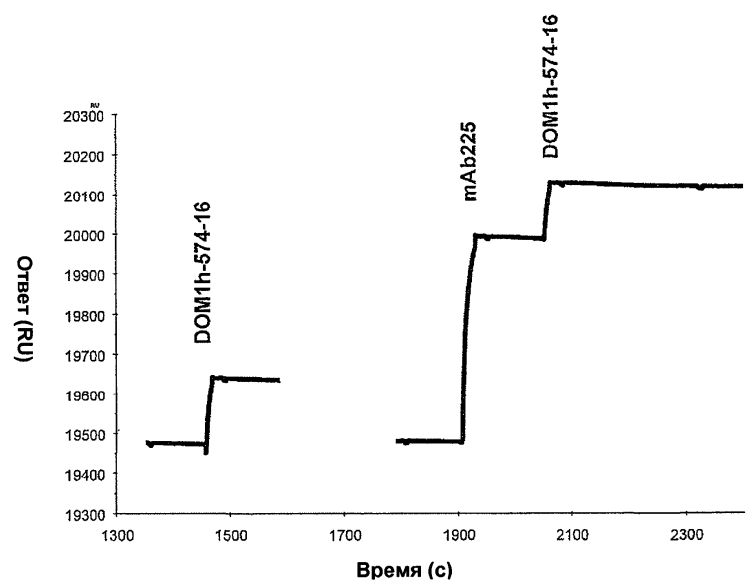
Остаток по Kabat	'	'	'	'	82b	'	'	'	'	86	'	'	'	'	91	'	'	'	'	96
DOM1h-574	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	K	Y	T
DOM1h-574-109	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.
DOM1h-574-126	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.
DOM1h-574-133	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.
DOM1h-574-135	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.
DOM1h-574-138	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.
DOM1h-574-139	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.
DOM1h-574-155	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.
DOM1h-574-156	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.
DOM1h-574-16	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.
DOM1h-574-162	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.
DOM1h-574-180	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.
DOM1h-574-72	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.

Остаток по Kabat	'	'	'	'	100a'	'	'	'	'	104	'	'	'	'	109	'	'	'	'
DOM1h-574	G	R	W	E	P	F	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
DOM1h-574-109	.	.	.	V	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-126	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-133	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-135	.	.	.	V	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-138	.	.	.	A	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-139	.	.	.	A	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-155	.	.	.	V	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-156	.	.	.	V	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-16	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-162	.	.	.	V	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-180	.	.	.	V	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM1h-574-72	.	.	.	V	.	.	E	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

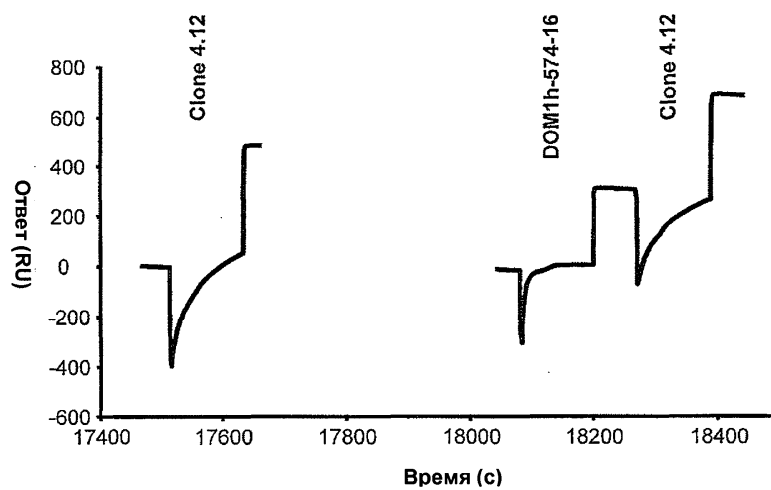
Фиг. 13C



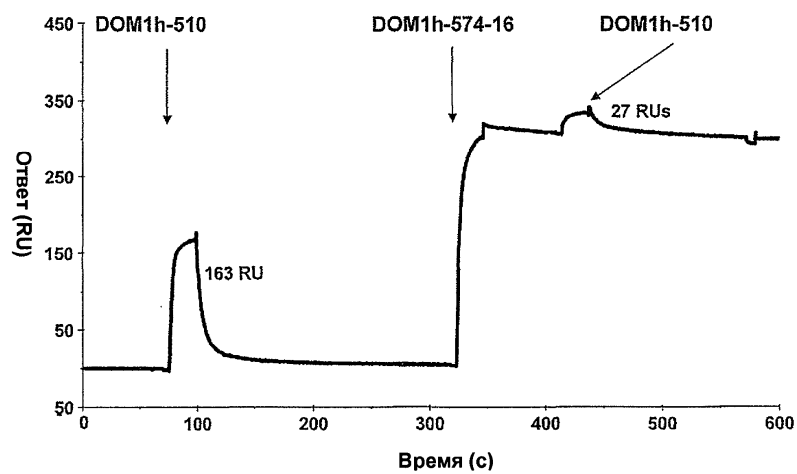
Фиг. 14



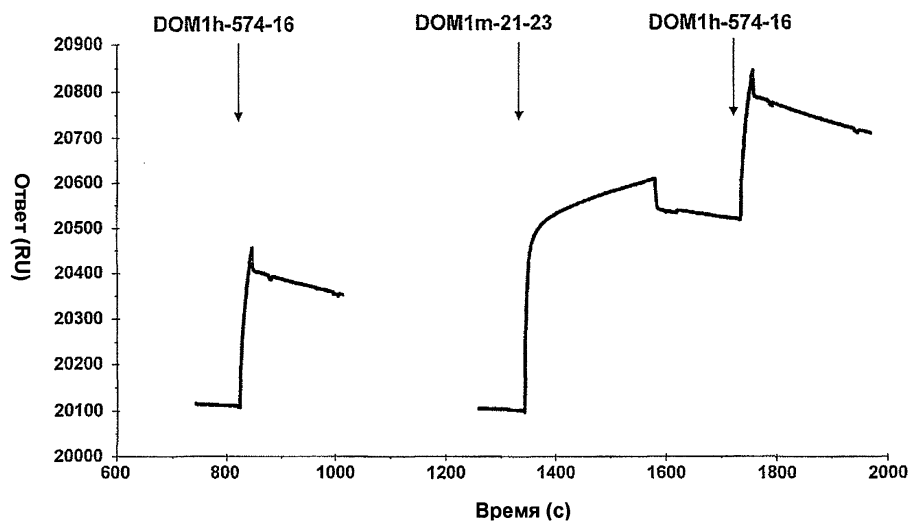
Фиг. 15



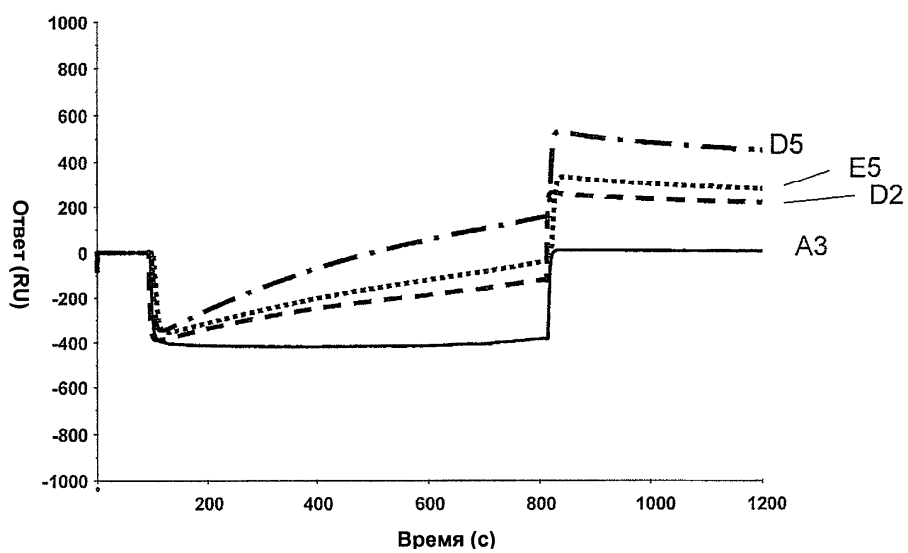
Фиг. 16



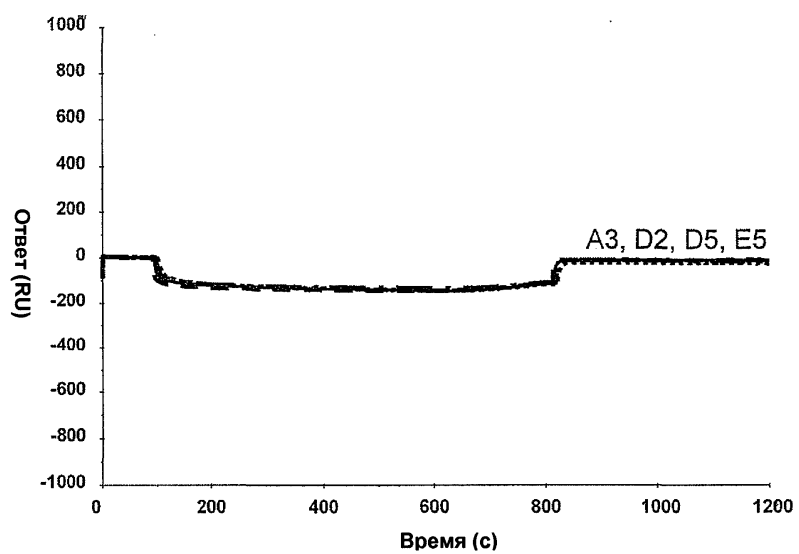
Фиг. 17



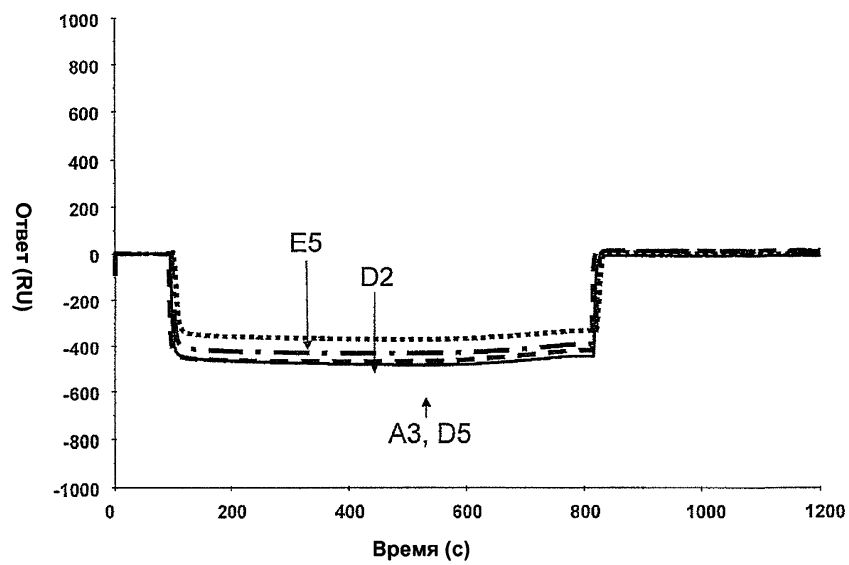
Фиг. 18



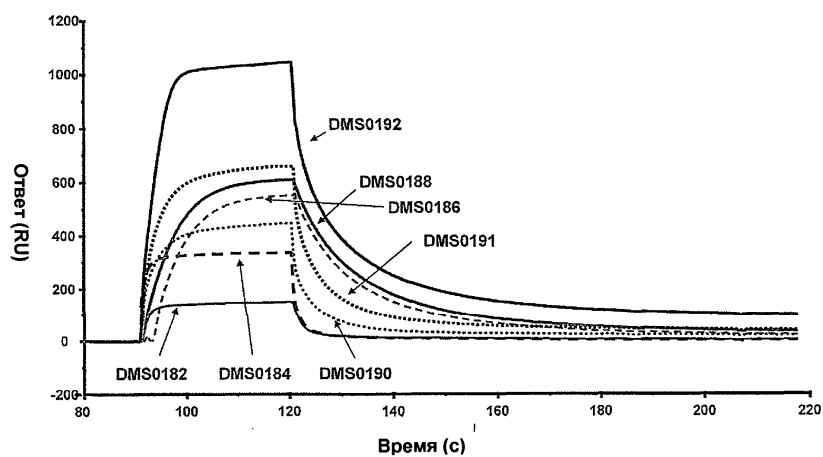
Фиг. 19



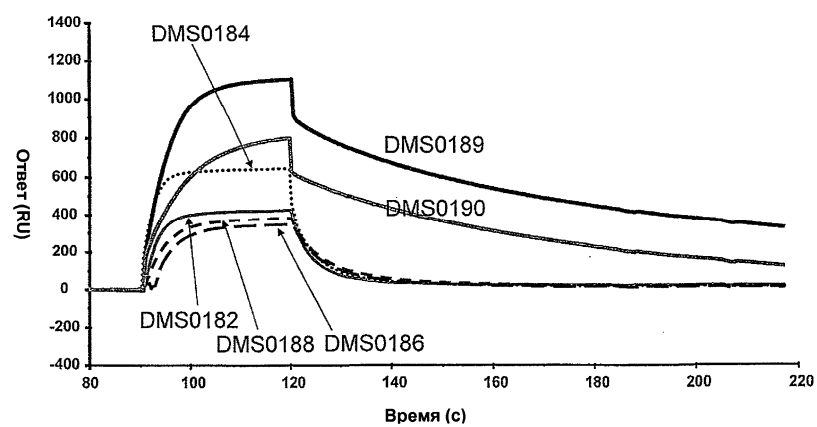
Фиг. 20



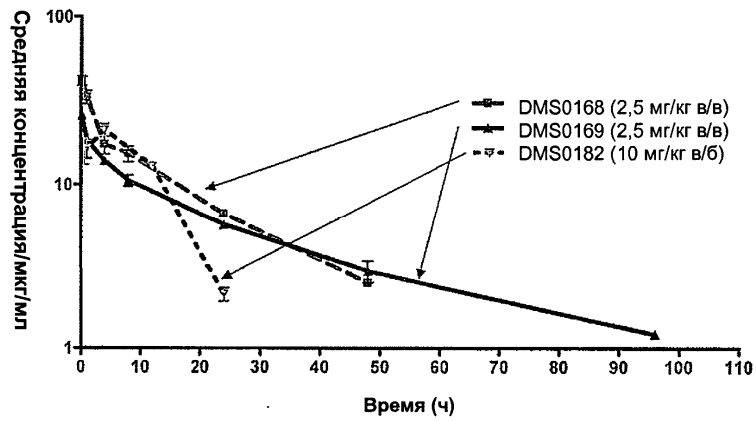
Фиг. 21



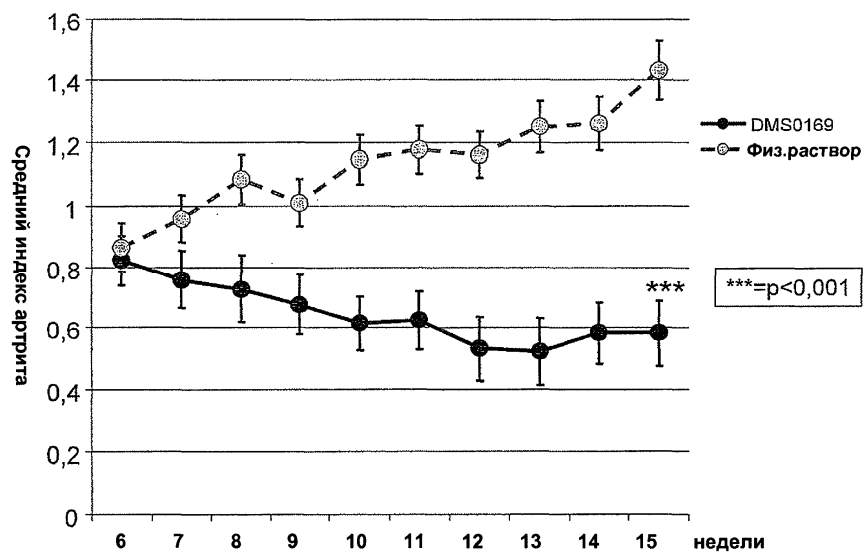
Фиг. 22



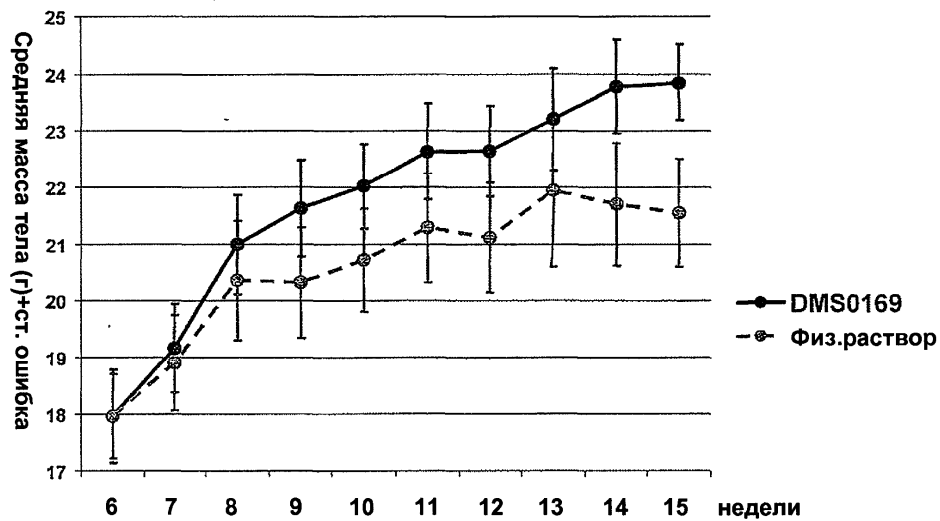
Фиг. 23



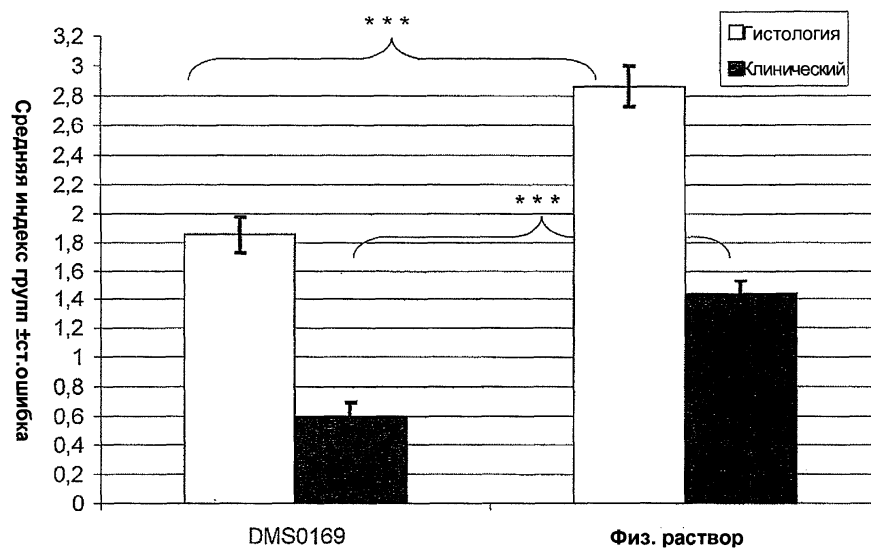
Фиг. 24



Фиг. 25



Фиг. 26



*** = $p \leq 0.001$

Фиг. 27

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Глаксо Груп Лимитед

<120> УЛУЧШЕННЫЕ ПОЛИПЕПТИДЫ, ВАРИАБЕЛЬНЫЕ ДОМЕНЫ АНТИТЕЛ И
АНТАГОНИСТЫ
ПРОТИВ TNFR1

<130> DB63468

<160> 452

<170> PatentIn версия 3.5

<210> 1

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 1

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

<210> 2

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 2

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 3

<211> 119

<212> ППТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 3

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asp Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 4

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 4

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 5
 <211> 119
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

 <400> 5

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asp Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ser His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 6
 <211> 119
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

 <400> 6

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asp Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His Ala 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 7

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 7

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 8

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 8

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asp Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Thr His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 9

<211> 693

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 9

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttaat aggtatagta tgggggtggct ccgccaggct 120
 ccaggaagg gtctagagt ggtctcacgg attgattctt atggtcgtgg tacatactac 180
 gaagaccccg tgaagggccg gttcagcatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgccgtat attactgtgc gaaaattct 300
 cagtttgggt caaatgcgtt tgactactgg ggtagggaa cccaggtcac cgtctcagc 360
 gctagcaccg acatccagat gaccagctct ccatcctccc tgtctgcac ttaggagac 420
 cgtgtacca tcacttgccg ggcaagtcgt ccgattggga cgatgtaag ttgtaccag 480
 cagaaaccag ggaagcccc taagctcctg atcttgttg gttcccggtt gcaaagtggg 540
 gtcccatcac gtttcagtgg cagtggatct gggacagatt tcactctcac catcagcagt 600
 ctgcaacctg aagatttgc tacgtactac tgtgcgcagg ctgggacgca tcctacgacg 660
 ttcggccaag ggaccaaggt ggaaatcaaa cgg 693

<210> 10

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 10

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp Arg 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 11

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 11

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Gly His 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 Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 12

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 12

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asp Thr Gly Asp Arg Arg Tyr Tyr Asp 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 13

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 13

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Ala Asp Arg Arg Tyr Tyr Ala Asp Ala 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 14

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 14

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

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

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

Ser Gln Ile Ala Asn Thr Ala Asp Arg Arg Tyr Tyr Ala Asp Ala 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 15

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 15

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

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

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

Ser Gln Ile Ala Asn Thr Gly Asp Arg Arg Tyr Tyr Ala His Ala 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 16

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 16

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

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

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

Ser Gln Ile Val Asn Thr Gly Asp Arg Arg Tyr Tyr Ala Asp Ala 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 17

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 17

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asp Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Asp His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 18
 <211> 119
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

 <400> 18

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 19
 <211> 119
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

 <400> 19

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asp Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Asp His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 20

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 20

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 21

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 21

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asp Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 22

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 22

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt caccttttc aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcggata ctgctgatcg tacatactac 180
gcacactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactact 300
gggcgttggg tgccttttga gtactggggg cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 23

<211> 298

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 23

ctcctgtgca gcctccggat tcacctttgt taagtattcg atggggtggg tccgccaggc 60

tccagggaag ggtctagagt gggctcacac gatttcgaat actgctgatc gtacatactac 120

cgcacactcc gtgaagggcc ggttcacatc ctcccgcgac aattccaaga acacgctgta 180

tctgcaaatg aacagcctgc gtgctgagga caccgcggta tattactgtg cgatatatact 240

tgggcgttgg gtgcttttga agtactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 298

<210> 24

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 24

gagggtcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcggata ctgctgatcg tacatactac 180

gcacactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactact 300

gggcgttggg tgccttttga gtactggggg cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 25

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 25
gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt caccttttc aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagt ggtctcacag atttcggata ctgctgatcg tacatactac 180
gcacactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataatcg 300
ggtcggtggg cgcttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 26
<211> 357
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 26
gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt caccttttc aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagt ggtctcacag atttcggata ctgctgatcg tacatactac 180
tcacactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatataatcg 300
gggcgttggg tgccttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 27
<211> 357
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 27
gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagt ggtctcacag atttcggata ctgctgatcg tacatactac 180
gcacacgcgg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatataatcg 300
gggcgttggg tgccttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 28
<211> 108

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 28

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Thr
 20 25 30

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

Trp Phe Gly Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr
 85 90 95

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

<210> 29

<211> 108

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 29

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Thr
 20 25 30

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

Leu Trp Asn Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr
85 90 95

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

<210> 30

<211> 108

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 30

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Met
20 25 30

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

Leu Phe Gly Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr
85 90 95

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

<210> 31

<211> 108

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 31

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Met
 20 25 30

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

Leu Ala Phe Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr
 85 90 95

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

<210> 32

<211> 108

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 32

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Ser Gln
 20 25 30

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

Met Trp Arg Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Gly Ala Ala Leu Pro Arg
85 90 95

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

<210> 33

<211> 108

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 33

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Ser Gln
20 25 30

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

Met Trp Arg Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Gly Leu Arg His Pro Lys
85 90 95

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

<210> 34

<211> 108

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 34

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Ser Gln
20 25 30

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

Met Trp Arg Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 35

<211> 108

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 35

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ile Lys His
20 25 30

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

Tyr Gly Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ala Arg Trp Pro Gln
85 90 95

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

<210> 36
 <211> 108
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности
 <400> 36

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Ile His Thr Ser
 20 25 30

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

Tyr Gly Ser Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn His Tyr Ser Pro Phe
 85 90 95

Thr Tyr Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 37
 <211> 120
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности
 <400> 37

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

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

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

Ser Arg Ile Asp Ser Tyr Gly Arg Gly Thr Tyr Tyr Glu Asp Pro Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ser 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 Ile Ser Gln Phe Gly Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 38

<211> 657

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 38

gacatccaga tgacccagag cccatctagc ctgtctgctt ctgtaggatga ccgcgttact 60
attacctgtc gtgcaagcca gtacatccac acctctgttc agtggtatca gcagaaaccg 120
ggtaaagcgc caaaactgct gatttacggt tcttcccgtc tgcacagcgg cgttccatct 180
cgcttctctg gcagcgggtc tggtagcgat ttcacgtga ccattagctc tctccagccg 240
gaagactttg ccacgtacta ctgccagcag aaccactact ctccgtttac ctacgggtcag 300
ggcaccaaag tggagattaa acgtgctagc accgatatcc agatgacgca gtctccgagc 360
tctctgccag cgagcgttgg cgaccgtgtg accatcactt gccgcgcttc tcgtccgatc 420
ggtaccatgc tgtcttggtg ccagcagaaa ccaggcaaag ccccgaaact cctgatcctg 480
ttcggttctc gcctgcagtc tgggtaccg agccgtttca gcggttctgg tagcggcacc 540
gactttacc tcacgatctc tagcctgcag ccagaggatt tcgcgacctt ttactgtgct 600
caggcgggta cccacccgac tacctcggc cagggtacga aggtggaat caaacgg 657

<210> 39

<211> 230

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 39

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asp Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln
115 120 125

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
130 135 140

Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Met Leu Ser Trp Tyr Gln Gln
145 150 155 160

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Leu Phe Gly Ser Arg Leu
165 170 175

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
180 185 190

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
195 200 205

Tyr Cys Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr
210 215 220

Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 40

<211> 238

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 40

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Asn Val Ser His Asp
20 25 30

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

Ser Ala Ile Arg Gly Pro Asn 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 Ser Gly Ala Arg His Ala Asp Thr Glu Arg Pro Pro Ser Gln Gln
100 105 110

Thr Met Pro Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
130 135 140

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly
145 150 155 160

Thr Met Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
165 170 175

Leu Ile Leu Phe Gly Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
180 185 190

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
195 200 205

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ala Gly Thr His
210 215 220

Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230 235

<210> 41

<211> 219

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 41

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Ile His Thr Ser
20 25 30

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

Tyr Gly Ser Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn His Tyr Ser Pro Phe
85 90 95

Thr Tyr Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ser Thr Asp
100 105 110

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Pro Ala Ser Val Gly Asp
115 120 125

Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Met Leu
130 135 140

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Leu
145 150 155 160

Phe Gly Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
180 185 190

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr Thr
195 200 205

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
210 215

<210> 42

<211> 231

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 42

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

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

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

Ser Arg Ile Asp Ser Tyr Gly Arg Gly Thr Tyr Tyr Glu Asp Pro Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ser 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 Ile Ser Gln Phe Gly Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr
115 120 125

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
130 135 140

Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Met Leu Ser Trp Tyr Gln
145 150 155 160

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Leu Phe Gly Ser Arg
165 170 175

Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
180 185 190

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly
210 215 220

Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 43

<211> 690

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 43

gagggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt caccttttc aagtattcga tgggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcggata ctgctgatcg tacatactac 180

gcacactccg tgaaggcccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatatact 300

gggcggtggg tgcctttga gtactgggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagcgct 360

agcaccgaca tccagatgac ccagtcctca tcctccctgt ctgcatctgt aggagaccgt 420

gtcaccatca ctgcccgggc aagtcgtccg attgggacga tgtaagttg gtaccagcag 480

aaaccaggga aagccccata gctcctgac ttgtttggt cccggttgca aagtggggtc 540

ccatcacgtt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctaccat cagcagctgt 600

caacctgaag attttgctac gtactactgt gcgcaggctg ggacgcatcc tacgacgttc 660

ggccaaggga ccaaggtgga aatcaaacgg

690

<210> 44

<211> 714

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 44

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggagt taacgttagc catgactcta tgacctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagt ggtatcagcc attcgggggc ctaacggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgtagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attattgcgc gagtggggct 300

aggcatgcgg atacggagcg gcctccgtcg cagcagacca tgccgttttg gggtcaggga 360

accctggta cctgtctgag cgctagcacc gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc 420

ctgtctcat ctgtaggaga ccgtgtcacc atcacttgcc gggcaagtcg tccgattggg 480

acgatgtaa gttggtacca gcagaaacca gggaaagccc ctaagctcct gatctgttt 540

ggttcccgtg tcaaaagtgg ggtcccatca cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat 600

ttactctca ccatacagc tctgcaacct gaagattttg ctacgtacta ctgtgcgcag 660

gctgggacgc atcctacgac gttcggccaa gggaccaagg tggaaatcaa acgg 714

<210> 45

<211> 230

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 45

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Val Lys Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln
115 120 125

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
130 135 140

Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Thr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln
145 150 155 160

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Leu Trp Asn Ser Arg Leu
165 170 175

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
180 185 190

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
195 200 205

Tyr Cys Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr
210 215 220

Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 46

<211> 230

<212> ППТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 46

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln
 115 120 125

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
 130 135 140

Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Met Leu Ser Trp Tyr Gln Gln
 145 150 155 160

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Leu Phe Gly Ser Arg Leu
 165 170 175

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 180 185 190

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
 195 200 205

Tyr Cys Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr
 210 215 220

Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230

<210> 47
 <211> 230

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 47

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln
 115 120 125

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
 130 135 140

Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Ser Gln Leu Ser Trp Tyr Gln Gln
 145 150 155 160

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Met Trp Arg Ser Ser Leu
 165 170 175

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 180 185 190

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
 195 200 205

Tyr Cys Ala Gln Gly Leu Arg His Pro Lys Thr Phe Gly Gln Gly Thr
 210 215 220

Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230

<210> 48

<211> 230

<212> ППТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 48

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln
 115 120 125

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
 130 135 140

Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Ser Gln Leu Ser Trp Tyr Gln Gln
 145 150 155 160

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Met Trp Arg Ser Ser Leu
 165 170 175

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 180 185 190

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
 195 200 205

Tyr Cys Ala Gln Gly Leu Met Lys Pro Met Thr Phe Gly Gln Gly Thr
 210 215 220

Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230

<210> 49

<211> 234

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 49

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Ser Gly Pro Ser Asp Ile
 115 120 125

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
130 135 140

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Thr Leu Ser
145 150 155 160

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Leu Trp
165 170 175

Asn Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
180 185 190

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
195 200 205

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr Thr Phe
210 215 220

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 50

<211> 234

<212> ППТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 50

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Ser Gly Pro Ser Asp Ile
115 120 125

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
130 135 140

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Met Leu Ser
145 150 155 160

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Leu Phe
165 170 175

Gly Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
180 185 190

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
195 200 205

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr Thr Phe
210 215 220

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 51

<211> 234

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 51

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Ser Gly Pro Ser Asp Ile
115 120 125

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
130 135 140

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Ser Gln Leu Ser
145 150 155 160

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Met Trp
165 170 175

Arg Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
180 185 190

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
195 200 205

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Gly Leu Arg His Pro Lys Thr Phe
210 215 220

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 52

<211> 234

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 52

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Ser Gly Pro Ser Asp Ile
 115 120 125

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
 130 135 140

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Ser Gln Leu Ser
 145 150 155 160

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Met Trp
 165 170 175

Arg Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
 180 185 190

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
 195 200 205

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Gly Leu Met Lys Pro Met Thr Phe
 210 215 220

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230

<210> 53
 <211> 244

<212> ППТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 53

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
 130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
 145 150 155 160

Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Thr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Leu Trp Asn Ser Arg Leu Gln Ser
 180 185 190

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

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 210 215 220

Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
 225 230 235 240

Glu Ile Lys Arg

<210> 54

<211> 244

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 54

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
 130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
 145 150 155 160

Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Met Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Leu Phe Gly Ser Arg Leu Gln Ser
 180 185 190

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

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 210 215 220

Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
 225 230 235 240

Glu Ile Lys Arg

<210> 55

<211> 244

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 55

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
145 150 155 160

Ala Ser Gln Trp Ile Gly Ser Gln Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Met Trp Arg Ser Ser Leu Gln Ser
180 185 190

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

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Gln Gly Leu Arg His Pro Lys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
225 230 235 240

Glu Ile Lys Arg

<210> 56

<211> 244

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 56

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
 130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
 145 150 155 160

Ala Ser Gln Trp Ile Gly Ser Gln Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Met Trp Arg Ser Ser Leu Gln Ser
 180 185 190

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

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 210 215 220

Ala Gln Gly Leu Met Lys Pro Met Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
 225 230 235 240

Glu Ile Lys Arg

<210> 57

<211> 230

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 57

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asp Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln
115 120 125

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
130 135 140

Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Thr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln
145 150 155 160

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Leu Trp Asn Ser Arg Leu
165 170 175

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
180 185 190

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
195 200 205

Tyr Cys Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr
210 215 220

Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 58

<211> 230

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 58

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln
115 120 125

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
130 135 140

Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Thr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln
145 150 155 160

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Leu Trp Asn Ser Arg Leu
165 170 175

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
180 185 190

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
 195 200 205

Tyr Cys Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr
 210 215 220

Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230

<210> 59

<211> 230

<212> ППТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 59

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asp Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln
 115 120 125

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
 130 135 140

Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Thr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln
145 150 155 160

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Leu Trp Asn Ser Arg Leu
165 170 175

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
180 185 190

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
195 200 205

Tyr Cys Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr
210 215 220

Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 60

<211> 230

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 60

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asp Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ser His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln
115 120 125

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
130 135 140

Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Thr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln
145 150 155 160

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Leu Trp Asn Ser Arg Leu
165 170 175

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
180 185 190

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
195 200 205

Tyr Cys Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr
210 215 220

Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 61

<211> 230

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 61

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asp Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His Ala 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln
 115 120 125

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
 130 135 140

Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Thr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln
 145 150 155 160

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Leu Trp Asn Ser Arg Leu
 165 170 175

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 180 185 190

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
 195 200 205

Tyr Cys Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr
 210 215 220

Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230

<210> 62

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (119)..(119)

<223> 40K Peg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (119)..(119)

<223> 40K PEG

<400> 62

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp Arg 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Cys
 115

<210> 63

<211> 248

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 63

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp Arg 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Ser Gly Pro Ser Asp Ile
115 120 125

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
130 135 140

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Met Leu Ser
145 150 155 160

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Leu Ala
165 170 175

Phe Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
180 185 190

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
195 200 205

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr Thr Phe
210 215 220

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Glu Gln Lys
225 230 235 240

Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Asn
245

<210> 64

<211> 234

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 64

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp Arg 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Ser Gly Pro Ser Asp Ile
 115 120 125

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
 130 135 140

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Met Leu Ser
 145 150 155 160

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Leu Ala
 165 170 175

Phe Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
 180 185 190

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
 195 200 205

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr Thr Phe
 210 215 220

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230

<210> 65

<211> 248

<212> ППТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 65

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Ser Gly Pro Ser Asp Ile
 115 120 125

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
 130 135 140

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ile Lys His Leu Lys
 145 150 155 160

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly
 165 170 175

Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
 180 185 190

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

195 200 205

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ala Arg Trp Pro Gln Thr Phe
210 215 220

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Glu Gln Lys
225 230 235 240

Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Asn
245

<210> 66

<211> 234

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 66

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Ser Gly Pro Ser Asp Ile
115 120 125

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
130 135 140

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ile Lys His Leu Lys
145 150 155 160

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly
165 170 175

Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
180 185 190

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
195 200 205

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ala Arg Trp Pro Gln Thr Phe
210 215 220

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 67

<211> 248

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 67

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Ser Gly Pro Ser Asp Ile
 115 120 125
 Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
 130 135 140
 Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Met Leu Ser
 145 150 155 160
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Leu Phe
 165 170 175
 Gly Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
 180 185 190
 Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
 195 200 205
 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr Thr Phe
 210 215 220
 Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Glu Gln Lys
 225 230 235 240
 Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Asn
 245

<210> 68

<211> 234

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 68

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Ser Gly Pro Ser Asp Ile
115 120 125

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
130 135 140

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Met Leu Ser
145 150 155 160

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Leu Phe
165 170 175

Gly Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
180 185 190

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
195 200 205

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr Thr Phe
210 215 220

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 69

<211> 227

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 69

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

1 5 10 15

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp Arg 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
115 120 125

Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
130 135 140

Ser Arg Pro Ile Gly Thr Thr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
145 150 155 160

Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Trp Phe Gly Ser Arg Leu Gln Ser Gly
165 170 175

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
180 185 190

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
195 200 205

Gln Ala Gly Thr His Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
210 215 220

Ile Lys Arg
225

<210> 70

<211> 227

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 70

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp Arg 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
 115 120 125

Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
 130 135 140

Ser Gln Trp Ile Gly Ser Gln Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
 145 150 155 160

Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Met Trp Arg Ser Ser Leu Gln Ser Gly
 165 170 175

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
 180 185 190

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
 195 200 205

Gln Gly Ala Ala Leu Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
 210 215 220

Ile Lys Arg
 225

<210> 71

<211> 244

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 71

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp Arg 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln
 115 120 125

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
 130 135 140

Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Thr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln
 145 150 155 160

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Trp Phe Gly Ser Arg Leu

165 170 175

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp
180 185 190

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
195 200 205

Tyr Cys Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr
210 215 220

Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu
225 230 235 240

Glu Asp Leu Asn

<210> 72

<211> 230

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 72

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp Arg 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln
115 120 125

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
130 135 140

Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Thr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln
145 150 155 160

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Trp Phe Gly Ser Arg Leu
165 170 175

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
180 185 190

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
195 200 205

Tyr Cys Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr
210 215 220

Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 73

<211> 234

<212> ППТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 73

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp Arg 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Ser Gly Pro Ser Asp Ile
115 120 125

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
130 135 140

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Thr Leu Ser
145 150 155 160

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Trp Phe
165 170 175

Gly Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
180 185 190

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
195 200 205

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr Thr Phe
210 215 220

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 74

<211> 244

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 74

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp Arg 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln
 115 120 125

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
 130 135 140

Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Met Leu Ser Trp Tyr Gln Gln
 145 150 155 160

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Leu Phe Gly Ser Arg Leu
 165 170 175

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 180 185 190

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
 195 200 205

Tyr Cys Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr
 210 215 220

Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu
 225 230 235 240

Glu Asp Leu Asn

<210> 75

<211> 230

<212> IPT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 75

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp Arg 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln
115 120 125

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
130 135 140

Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Met Leu Ser Trp Tyr Gln Gln
145 150 155 160

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Leu Phe Gly Ser Arg Leu
165 170 175

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
180 185 190

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
195 200 205

Tyr Cys Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr

210 215 220

Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 76

<211> 248

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 76

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp Arg 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Ser Gly Pro Ser Asp Ile
115 120 125

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
130 135 140

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Met Leu Ser
145 150 155 160

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Leu Phe
165 170 175

Gly Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
180 185 190

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
195 200 205

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr Thr Phe
210 215 220

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Glu Gln Lys
225 230 235 240

Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Asn
245

<210> 77

<211> 234

<212> IPT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 77

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp Arg 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Ser Gly Pro Ser Asp Ile

115 120 125

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
130 135 140

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Met Leu Ser
145 150 155 160

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Leu Phe
165 170 175

Gly Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
180 185 190

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
195 200 205

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr Thr Phe
210 215 220

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 78

<211> 244

<212> PPT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 78

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp Arg 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln
115 120 125

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
130 135 140

Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Thr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln
145 150 155 160

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Leu Trp Asn Ser Arg Leu
165 170 175

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
180 185 190

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
195 200 205

Tyr Cys Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr
210 215 220

Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu
225 230 235 240

Glu Asp Leu Asn

<210> 79

<211> 230

<212> ППТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 79

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Val Lys Tyr

20 25 30

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp Arg 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln
115 120 125

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
130 135 140

Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Thr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln
145 150 155 160

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Leu Trp Asn Ser Arg Leu
165 170 175

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
180 185 190

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
195 200 205

Tyr Cys Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr
210 215 220

Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 80

<211> 248

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 80

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp Arg 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Ser Gly Pro Ser Asp Ile
 115 120 125

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
 130 135 140

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Thr Leu Ser
 145 150 155 160

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Leu Trp
 165 170 175

Asn Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
 180 185 190

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
 195 200 205

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr Thr Phe
 210 215 220

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Glu Gln Lys
 225 230 235 240

Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Asn
 245

<210> 81

<211> 234

<212> ППТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 81

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp Arg 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Ser Gly Pro Ser Asp Ile
 115 120 125

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
 130 135 140

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Thr Leu Ser
 145 150 155 160

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

165 170 175

Asn Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
180 185 190

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
195 200 205

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr Thr Phe
210 215 220

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 82

<211> 244

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 82

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp Arg 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln
115 120 125

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
130 135 140 .

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ile Lys His Leu Lys Trp Tyr Gln Gln
145 150 155 160

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Arg Leu
165 170 175

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
180 185 190

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
195 200 205

Tyr Cys Gln Gln Gly Thr Arg Trp Pro Gln Thr Phe Gly Gln Gly Thr
210 215 220

Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu
225 230 235 240

Glu Asp Leu Asn

<210> 83

<211> 230

<212> ППТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 83

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp Arg 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln
 115 120 125
 Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
 130 135 140
 Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ile Lys His Leu Lys Trp Tyr Gln Gln
 145 150 155 160
 Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Arg Leu
 165 170 175
 Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 180 185 190
 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
 195 200 205
 Tyr Cys Gln Gln Gly Thr Arg Trp Pro Gln Thr Phe Gly Gln Gly Thr
 210 215 220
 Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230

<210> 84

<211> 248

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 84

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp Arg 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Ser Gly Pro Ser Asp Ile
 115 120 125

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
 130 135 140

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ile Lys His Leu Lys
 145 150 155 160

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly
 165 170 175

Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
 180 185 190

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
 195 200 205

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ala Arg Trp Pro Gln Thr Phe
 210 215 220

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Glu Gln Lys
 225 230 235 240

Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Asn
 245

<210> 85

<211> 234

<212> IIPT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 85

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp Arg 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Ser Gly Pro Ser Asp Ile
115 120 125

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
130 135 140

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ile Lys His Leu Lys
145 150 155 160

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly
165 170 175

Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
180 185 190

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
195 200 205

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ala Arg Trp Pro Gln Thr Phe

210 215 220

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 86

<211> 234

<212> ППТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 86

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Ser Gly Pro Ser Asp Ile
115 120 125

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
130 135 140

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Met Leu Ser
145 150 155 160

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Leu Ala
165 170 175

Phe Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
 180 185 190

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
 195 200 205

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr Thr Phe
 210 215 220

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230

<210> 87

<211> 234

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 87

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Gly His 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 Tyr Thr Gly His Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Ser Gly Pro Ser Asp Ile
 115 120 125

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg

130 135 140
 Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Thr Leu Ser
 145 150 155 160
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Leu Trp
 165 170 175
 Asn Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
 180 185 190
 Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
 195 200 205
 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr Thr Phe
 210 215 220
 Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230
 <210> 88
 <211> 230
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности
 <400> 88
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Val Lys Tyr
 20 25 30
 Ser Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gln Ile Ser Asn Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln
 115 120 125

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
 130 135 140

Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Met Leu Ser Trp Tyr Gln Gln
 145 150 155 160

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Leu Ala Phe Ser Arg Leu
 165 170 175

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 180 185 190

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
 195 200 205

Tyr Cys Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr
 210 215 220

Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230

<210> 89

<211> 244

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 89

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln
 115 120 125

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
 130 135 140

Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Met Leu Ser Trp Tyr Gln Gln
145 150 155 160

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Leu Ala Phe Ser Arg Leu
 165 170 175

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 180 185 190

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
 195 200 205

Tyr Cys Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr
 210 215 220

Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu
225 230 235 240

Glu Asp Leu Asn

<210> 90

<211> 230

<212> ППТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 90

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln
115 120 125

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
130 135 140

Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Met Leu Ser Trp Tyr Gln Gln
145 150 155 160

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Leu Ala Phe Ser Arg Leu
165 170 175

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
180 185 190

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
195 200 205

Tyr Cys Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr
210 215 220

Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 91

<211> 234

<212> ППТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 91

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Gly His 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 Tyr Thr Gly His Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Ser Gly Pro Ser Asp Ile
 115 120 125

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
 130 135 140

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Met Leu Ser
 145 150 155 160

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Leu Ala
 165 170 175

Phe Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
 180 185 190

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

195 200 205

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr Thr Phe
210 215 220

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 92

<211> 234

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 92

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asp Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Ser Gly Pro Ser Asp Ile
115 120 125

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
130 135 140

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Met Leu Ser
145 150 155 160

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Leu Phe
 165 170 175

Gly Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
 180 185 190

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
 195 200 205

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr Thr Phe
 210 215 220

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230

<210> 93

<211> 120

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 93

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

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

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

Ser Ser Ile Asp Thr Arg Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Pro 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 Ala Val Thr Met Phe Ser Pro Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 94

<211> 123

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 94

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

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

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

Ser Ser Ile Thr Arg Thr Gly Arg Val 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 Trp Arg Asn Arg His Gly Glu Tyr Leu Ala Asp Phe Asp Tyr
 100 105 110

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

<210> 95

<211> 120

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 95

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Met Arg Tyr

20 25 30

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

Ser Ser Ile Asp Ser Asn Gly Ser 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 Asp Arg Thr Glu Arg Ser Pro Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 96

<211> 119

<212> IPT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 96

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 97

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 97

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Gly His 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 Tyr Thr Gly His Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 98

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 98

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Gly His 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 Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 99

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 99

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Gly His 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 Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 100

<211> 119

<212> PPT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 100

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Gly His 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 Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 101

<211> 119

<212> PPT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 101

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Gly His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 102

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 102

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Gly His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 103

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 103

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Gly His 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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 104

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 104

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Gly His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 105

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 105

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Val Lys Tyr

20 25 30

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Gly His 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 Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 106

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 106

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp His 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 Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 107

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 107

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp Arg 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 Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 108

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 108

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 109

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 109

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp Arg 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 110

<211> 119

<212> ППТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 110

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 111

<211> 119

<212> ППТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 111

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp Arg 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 112

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 112

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 113

<211> 119

<212> ППТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 113

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp Arg 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 114

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 114

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp Arg 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 115

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 115

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Val Lys Tyr

20 25 30

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp Arg 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Lys Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 116

<211> 119

<212> ППТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 116

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp Arg 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 117

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 117

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp Arg 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Arg Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 118

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 118

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

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

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

Ser Gln Ile Ala Asn Thr Gly Asp Arg Arg 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 Ala Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 119

<211> 119

<212> ППТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 119

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Asn Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 120

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 120

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 121

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 121

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 122

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 122

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp Arg 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Gln Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 123

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 123

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp Arg 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 124

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 124

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp Arg 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 125

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 125

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Val Lys Tyr

20 25 30

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 126

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 126

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 127

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 127

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp Arg 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Lys Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 128

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 128

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 129

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 129

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp Arg 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly

 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Thr Ser

 115

<210> 130

<211> 119

<212> ППТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 130

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Val Lys Tyr

 20 25 30

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

 35 40 45

Ser Gln Ile Ala Asn Thr Gly Asp Arg Arg 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly

 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

 115

<210> 131

<211> 119

<212> ППТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 131

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

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

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

Ser Gln Ile Ala Asn Thr Gly Asp Arg Arg 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Lys Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 132

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 132

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

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

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

Ser Gln Ile Ala Asn Thr Gly Asp Arg Arg 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 133

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 133

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 134

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 134

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 135

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 135

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Val Lys Tyr

20 25 30

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Val Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 136

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 136

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Lys Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 137

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 137

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Arg Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 138

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 138

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Ala Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 139

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 139

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asp Thr Gly Asp Arg Arg Tyr Tyr Asp 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 140

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 140

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Val Lys Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gln Ile Ser Asp Thr Gly Asp Arg Arg Tyr Tyr Asp 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Lys Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 141

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 141

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asp Thr Gly Asp Arg Arg Tyr Tyr Asp 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 142

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 142

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 143

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 143

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 144

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 144

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp Arg Arg Tyr Tyr Ala Asp Ala 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 145

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 145

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Val Lys Tyr

20 25 30

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp Arg Arg Tyr Tyr Ala Asp Ala 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Lys Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 146

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 146

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp Arg Arg Tyr Tyr Ala Asp Ala 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 147

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 147

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 148

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 148

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 149

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 149

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Leu Lys Phe
20 25 30

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 150

<211> 119

<212> PPT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 150

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Ala Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 151

<211> 119

<212> PPT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 151

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asp Thr Gly Asp Arg Arg Tyr Tyr Asp 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 152

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 152

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

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

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

Ser Gln Ile Ala Asn Thr Gly Asp Arg Arg 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 Ala Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Pro Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 153

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 153

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

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

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

Ser Gln Ile Ala Asn Thr Gly Asp Arg Arg 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 Ala Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 154

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 154

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Pro Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 155

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 155

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Val Lys Tyr

20 25 30

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Pro Asp Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 156

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 156

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asp Thr Gly Asp Arg Arg Tyr Tyr Asp 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Pro Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 157

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 157

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 158

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 158

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 159

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 159

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 160

<211> 119

<212> IPT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 160

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 161

<211> 119

<212> IPT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 161

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 162

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 162

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asp Lys Gly Thr Arg 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 163

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 163

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 164

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 164

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

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

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

Ser Gln Ile Asn Asn Thr Gly Ser Thr 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 165

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 165

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Val Lys Tyr

20 25 30

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 166

<211> 119

<212> IPT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 166

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Ala Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 167

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 167

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 168

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 168

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 169

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 169

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 170

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 170

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Ala Asp Arg Arg Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Ala Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 171

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 171

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

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

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

Ser Gln Ile Leu Asn Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Asp His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Ala Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 172

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 172

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Asp His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Ala Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 173

<211> 119

<212> PPT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 173

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 174

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 174

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 175

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 175

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Val Lys Tyr

20 25 30

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Val Tyr Thr Gly Arg Trp Val Ser Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 176

<211> 119

<212> ППТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 176

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Leu Tyr Thr Gly Arg Trp Val Ser Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 177

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 177

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Val Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 178

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 178

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Leu Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 179

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 179

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

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

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

Ser Gln Ile Ala Asn Thr Ala Asp Arg Arg Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Ala Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 180

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 180

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Asp Arg Arg Tyr Tyr Ala His Ala 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 181

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 181

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asn Thr Ala Asp Arg Arg Tyr Tyr Ala His Ala 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 182

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 182

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

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

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

Ser Gln Ile Ala Asn Thr Ala Asp Arg Arg Tyr Tyr Ala His Ala 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 183

<211> 119

<212> IPT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 183

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

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

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

Ser Gln Ile Ala Asn Thr Gly Asp Arg Arg Tyr Tyr Ala Asp Ala 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 184

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 184

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 185

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 185

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Val Lys Tyr

20 25 30

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

Ser Gln Ile Ser Asp Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ser His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 186

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 186

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 187

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 187

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 188

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 188

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asp Thr Gly Asp Arg Arg Tyr Tyr Asp His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 189

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 189

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 190

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 190

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 191

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 191

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

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

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

Ser Gln Ile Ala Asp Thr Gly Asp Arg Arg Tyr Tyr Asp His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 192

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 192

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 193

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 193

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asp Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Gly Pro Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 194

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 194

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asp Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 195

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 195

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asp Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Gly Pro Phe Gln Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 196

<211> 119

<212> ППТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 196

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 197

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 197

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 198

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 198

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asp Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Ala Pro Phe Gln Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 199

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 199

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asp Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Gln Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 200

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 200

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 201

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 201

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 202

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 202

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 203

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 203

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asp Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Asp His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 204

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 204

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asp Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ser His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 205

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 205

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asp Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Thr His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 206

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 206

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asp Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Thr His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 207

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 207

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 208

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 208

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 209

<211> 119

<212> ППТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 209

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 210

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 210

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 211

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 211

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

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

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

Ser Gln Ile Ala Asp Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 212

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 212

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asp Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala His Ala 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 213

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 213

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

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

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

Ser Gln Ile Ala Asp Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Asp His 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 214

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 214

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

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

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

Ser Gln Ile Ala Asp Thr Ala Asp Arg Thr Tyr Tyr Asp His Ala 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Val Pro Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 215

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 215

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 216

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 216

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 217

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 217

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 218

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 218

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 219

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 219

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 220

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 220

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 221

<211> 119

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 221

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

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

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

Ser Gln Ile Ser Asp Thr Ala Asp Arg Arg Tyr Tyr Asp Asp Ala Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Thr 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 Ile Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 222

<211> 235

<212> ПРТ

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 222

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

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

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

Ser Arg Ile Asp Ser Tyr Gly Arg Gly Thr Tyr Tyr Glu Asp Pro Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ser 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 Ile Ser Gln Phe Gly Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Ser Gly Pro Ser Asp
115 120 125

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
130 135 140

Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Met Leu
145 150 155 160

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Leu
165 170 175

Phe Gly Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
195 200 205

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ala Gly Thr His Pro Thr Thr
210 215 220

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230 235

<210> 223

<211> 360

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 223

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60

tctgtgcag cctccggatt caccttagt cagtatagga tgcattgggt cgcaggct 120

ccagggaaga gtctagagt ggtctcaagt attgatacta ggggttcgtc tacatactac 180

gcagaccccc tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagctgtg 300

acgatgtttt ctctttttt tgactactgg ggtcaggga ccctgggtcac cgtctcgagc 360

<210> 224

<211> 369

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 224

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgct gattatggga tgcgttgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatct attacgcgga ctggtcgtgt tacatactac 180

gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatggcgg 300

aatcgcatg gtgagtatct tgctgatttt gactactggg gtcagggaac cctgggtcac 360

gtctcgagc 369

<210> 225

<211> 360

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 225

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttatg aggtatagga tgcatgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatcg attgattcta atggttctag tacatactac 180

gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagatcgt 300

acggagcgtt cgccggtttt tgactactgg ggtcaggga ccctgggtcac cgtctcgagc 360

<210> 226

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 226

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtgcagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt gattatgaga tgcattgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatct attagtgaga gtggtacgac gacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaacgtcgt 300

ttttctgctt ctactgttga ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 227

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 227

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttgaata cgggtgtgca tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatatacg 300

ggtcgttggg agccttttga ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 228

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 228

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttgaata cgggtgtgca tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatatacg 300

ggtcattggg agccttttga ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 229

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 229

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg gtctagagt ggtctcacag atttgaata cgggtgtgta tacatactac 180

gcagactccg tgaaggccg gttcacatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatatacg 300

ggtcgtggg agccttatga ctactgggt cagggaaccc tggtaccgt ctcgagc 357

<210> 230

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 230

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg gtctagagt ggtctcacag atttgaata cgggtgtgta tacatactac 180

gcagactccg tgaaggccg gttcacatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatatacg 300

ggtcgtggg agcctttga ctactgggt cagggaaccc tggtaccgt ctcgagc 357

<210> 231

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 231

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg gtctagagt ggtctcacag atttgaata cgggtgtgta tacatactac 180

gcagactccg tgaaggccg gttcacatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatatacg 300

ggtcgttggg agccttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 232

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 232

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttgaata cgggtgggtca tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactacg 300

ggtcgttggg agccttttga ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 233

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 233

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggatgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtccagagtg ggtctcacag atttgaata cgggtgggtca tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactacg 300

ggtcgttggg agccttttga ctactggggt cagggaaccc tggtcacagt ctcgagc 357

<210> 234

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 234

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttgaata cgggtgggtca tacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccata tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 atgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataatcg 300
 ggctgttggg agccttttga ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 235

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 235

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccaggggaagg atctagagtg ggtctcacag atttgaata cgggtgggtca tacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataatcg 300
 ggctgttggg agccttttga ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 236

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 236

gaggtgcagc tgttgagtc agggggaggc ttgtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttgaata cgggtgggtca tacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatatacg 300
 ggctgttggg agccttttga cactggggt caggggaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 237

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 237

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttgaata cgggtgatca tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatatacg 300

ggtcgttggg agccttttga ctactgggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 238

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 238

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttgaata cgggtgatcg tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatatacg 300

ggtcgttggg agccttttga ctactgggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 239

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 239

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttgaata cgggtgatcg tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactacg 300

ggtcgttggg agccttttga ctactgggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 240

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 240

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttgaata cgggtgatca tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cagctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggat attactgtgc gatatactac 300

ggctgtggg agccttttga ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 241

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 241

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaag gtccagagtg ggtctcacag atttgaata cgggtgatcg tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cagctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggat attactgtgc gatatactac 300

ggctgtggg agccttttga ctactggggt cagggaaccc tggtcacagt ctcgagc 357

<210> 242

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 242

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaag gtccagagtg ggtctcacag atttgaata cgggtgatca tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300
 ggtcgttggg agccttttga ctactggggt cagggaaccc tggtcacagt ctcgagc 357

<210> 243

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 243

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt caccttgggt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg atctagagtg ggtctcacag attcgaata cgggtgatcg tacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300
 ggtcgttggg agccttttga ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 244

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 244

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt caccttgggt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg atctagagtg ggtctcacag attcgaata cgggtgatca tacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300
 ggtcgttggg agccttttga ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 245

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 245

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccgatt cacctttgtt aagtattcga tgggtgggt cgcaggct 120
 ccagggaagg gtctagagt ggtctcacag atttgaata cgggtgatcg tacatactac 180
 gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tccgcgaca attccaaga cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300
 ggtcgttggg agcctttgt ctactgggt cagggaaccc tggtcaccgt ctgagc 357

<210> 246

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 246

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccgatt cacctttgtt aagtattcga tgggtgggt cgcaggct 120
 ccagggaagg gtctagagt ggtctcacag atttgaata cgggtgatcg tacatactac 180
 gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tccgcgaca attccaaga cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300
 ggtcgttggg agcctttga gtactgggt cagggaaccc tggtcaccgt ctgagc 357

<210> 247

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 247

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccgatt cacctttgtt aagtattcga tgggtgggt cgcaggct 120
 ccagggaagg gtctagagt ggtctcacag atttgaata cgggtgatcg tacatactac 180
 gcggactccg tgaaggccg gttcaccatc tccgcgaca attccaaga cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300
 ggtcgttga agcctttga gtactgggt cagggaaccc tggtcaccgt ctgagc 357

<210> 248

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 248

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg gtctagagt ggtctcacag attcgaata cgggtgatcg tacatactac 180

gcagactccg tgaaggccg gttcacatc tcccgcgaca attcaagaa cagctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggat attactgtgc gatatact 300

ggcggtggg tgcctttga gtactgggt caggaaccc tggcacctg ctcgagc 357

<210> 249

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 249

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg gtctagagt ggtctcacag attcgaata cgggtgatcg tacatactac 180

gcagactccg tgaaggccg gttcacatc tcccgcgaca attcaagaa cagctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggat attactgtgc gatatact 300

ggctgttga ggcctttga gtactgggt caggaaccc tggcacctg ctcgagc 357

<210> 250

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 250

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg gtctagagt ggtctcacag attcgaata cgggtgatcg tagatactac 180

gcagactctg tgaaggccg gttcacatc tcccgcgaca attcaagaa cagctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggcat attactgtgc gatatact 300

ggtcgttggg agccttttga ctactggggg cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 251

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 251

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtcag cctccggatt caccttgtt aagtattcga tgggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagt ggtcacag attcgaata ctgctgatc tacatactac 180

gcacactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attcaagaa cagctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactacg 300

ggtcgttggg agccttttaa ctactggggg cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 252

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 252

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtcag cctccggatt caccttgtt aagtattcga tgggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagt ggtcacag attcgaata cgggtgatc tacatactac 180

gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attcaagaa cagctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactacg 300

ggtcggtggg cgccttttga gtactggggg cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 253

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 253

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtcag cctccggatt caccttgtt aagtattcga tgggtgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg gtctagagt ggtctcacag atttgaata cgggtgatcg tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa ctcgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataatcg 300
ggtcgttggg tgccttttga caactggggg caggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 254

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 254

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggagc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccgatt cacctttatt acgtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg gtctagagt ggtctcacag atttgaata cgggtgatcg tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataatcg 300
ggtcgttggg agccttttca gtactggggg caggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 255

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 255

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggagc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccgatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg gtctagagt ggtctcacag atttgaata cgggtgatcg tacatactac 180
gcgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataatcg 300
ggtcgttggg agccttttga ctactggggg caggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 256

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 256

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt caccttttt aagtattcga tgggggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagt ggtctcacag atttgaata cgggtgatcg tacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaagac accgcgggtat attactgtgc gatataatcg 300
 ggtcgttggg agccttttga ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 257

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 257

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagt ggtctcacag attcggata cgggtgatcg tagatactac 180
 gatgactctg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcgggtat attactgtgc gatataatcg 300
 ggtcgttggg agccttttga ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 258

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 258

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagt ggtctcacag atttgaata cgggtgatcg tagatactac 180
 gcagagcgcg tgaaggggcg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcgggtat attactgtgc gatataatcg 300
 ggtcgttggg agccttttga ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 259
 <211> 357
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 259
 gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccgatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagt ggtctcacag attcgaata cgggtgatcg tacatactac 180
 gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300
 ggtcgtggg agccttttaa gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 260
 <211> 357
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 260
 gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccgatt cacctttagt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagt ggtctcacag attcgaata cgggtgagcg tagatactac 180
 gcagactcag tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca atccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300
 ggtcgtggg agccttttga atactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 261
 <211> 357
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 261
 gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccgatt cacctttgtt aactattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagt ggtctcacag attcgaata cgggtgatcg tacatactac 180
 gcggactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300

ggtcgttggg agccttatga gtactggggg cagggaaccc tggcaccgt cagcagc 357

<210> 262

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 262

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagt ggtctcacag attgcgaata cgggtgatcg tagatactac 180

gcagactctg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgata attccaagaa cacactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300

ggtcgttggg agcctttgt ctactggggg cagggaaccc tggcaccgt ctcgagc 357

<210> 263

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 263

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagt ggtctcacag attgcgaata cgggtgatcg tagatactac 180

gcagactctg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cagctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300

ggtcgttggg agcctttgt gtactggggg cagggaaccc tggcaccgt ctcgagc 357

<210> 264

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 264

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg gtctagagtg ggtctcacag attgcgaata cgggtgatcg tagatactac 180
gcagactctg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatatact 300
gggcgtggg tgccttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 265

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 265

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg gtctagagtg ggtctcacag attgcgaata cgggtgatcg tagatactac 180
gcagactctg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactac 300
ggtcgttga ggccttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 266

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 266

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg gtctagagtg ggtctcacag attgcgaata cgggtgatcg tagatactac 180
gcagactctg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactac 300
ggtcgttga ggccttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 267

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 267

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcacag attcgaata ctgctgatcg tacatactac 180

gcacactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctcgc tgccgaggac accgcggtat attactgtgc ggtatatacg 300

ggtcgttggg agcctttgt ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 268

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 268

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcacag attcgaata ctgctgatcg tacatactac 180

gcacactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctcgc tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactacg 300

ggtcgttggg agccttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 269

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 269

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcacag attcgaata ctgctgatcg tacatactac 180

gcacactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctcgc tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactacg 300

ggtcgttggg ggccttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 270

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 270

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggggtgggt cggccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttgaata ctgctgatcg tacatactac 180

gcacactccg tgaagggccg gttcacatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactac 300

ggtcgggtggg cgccttttga gtactgggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 271

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 271

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggggtgggt cggccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttggata cgggtgatcg tagatactac 180

gatgactctg tgaagggccg gttcacatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactac 300

ggtcgttggg agccttttgt ctactgggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 272

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 272

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggggtgggt cggccaggcc 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttggata cgggtgatcg tagatactac 180

gatgactctg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300
 ggtcgttga agcctttga gtactgggt cagggaaccc tggcaccgt ctgagc 357

<210> 273

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 273

gaggtgcagc tgttgagtc tggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtcag cctccgatt caccttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag attcggata cgggtgatcg tagatactac 180
 gatgactctg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataact 300
 gggcgttggg tgcctttga gtactgggt cagggaaccc tggcaccgt ctgagc 357

<210> 274

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 274

gaggtgcagc tgttgagtc tggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtcag cctccgatt caccttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag attcggata cgggtgatcg tagatactac 180
 gatgactctg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300
 ggtcgttga ggcctttga gtactgggt cagggaaccc tggcaccgt ctgagc 357

<210> 275

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 275

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttgttacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcggata cgggtgatcg tagatactac 180
 gatgactctg tgaagggccg gttcacatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300
 ggtcgggtggg cgccttttga gtactgggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 276

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 276

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttgttacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcgaata cgggtgatcg tagatactac 180
 gcagacgcgg tgaaggggcg gttcacatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300
 ggtcgttggg agccttttgt ctactgggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 277

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 277

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttgttacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcgaata cgggtgatcg tagatactac 180
 gcagacgcgg tgaaggggcg gttcacatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300
 ggtcgttggg agccttttga gtactgggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 278

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 278

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggggtgggt ccgccaggcc 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttgaata cgggtgatcg tagatactac 180

gcagacgcgg tgaaggggcg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaagac accgcggtat attactgtgc gatatactac 300

gggcgttggg tgccttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 279

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 279

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttgaata cgggtgatcg tagatactac 180

gcagacgcgg tgaaggggcg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactac 300

ggtcgttggg ggccttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 280

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 280

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttgaata cgggtgatcg tagatactac 180

gcagacgcgg tgaaggggcg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactac 300

ggtcggtggg cgccttttga gtactggggt caggaaccc tggcacctg ctgagc 357

<210> 281

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 281

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt caccttttg aagtttcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg gtctagatg ggtctcacag attgcgaata cgggtgatcg tagatactac 180

gcagactctg tgaaggccg gttcacatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccaggac accgcggtat attactgtgc gatatactg 300

ggtcggtggg cgccttttga gtactggggt caggaaccc tggcacctg ctgagc 357

<210> 282

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 282

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt caccttttg aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg gtctagatg ggtctcacag atttgaata ctgctgatcg tacatactac 180

gcacactccg tgaaggccg gttcacatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccaggac accgcggtat attactgtgc gatatactg 300

ggtcggtggg cgccttttga gtactggggt caggaaccc tggcacctg ctgagc 357

<210> 283

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 283

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt caccttttc aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcggata cgggtgatcg tagatactac 180
 gatgactctg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactac 300
 ggtcgttggg agcctttgt ctactggggg caggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 284

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 284

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt caccttttg aagtattcga tgggggtggg cgcaggct 120
 ccaggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcggata cgggtgatcg tagatactac 180
 gatgactctg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactac 300
 ggtcgttggg agcctttgt ctactggggg caggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 285

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 285

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggggtggg cgcaggct 120
 ccaggaagg gtctagagtg ggtctcacag attgcgaata cgggtgatcg tagatactac 180
 gcagactctg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggcat attactgtgc gatatactac 300
 ggtcgttggc cgcacttga ctactggggg caggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 286

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 286

gagggtgcagc tggttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt caccttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag attcgaata cgggtgatcg tagatactac 180

gcagactctg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggcat attactgtgc gatatactac 300

ggtcgggtggc ccgactttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 287

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 287

gagggtgcagc tggttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt caccttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag attcgaata ctgctgatcg tacatactac 180

gcacactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggat attactgtgc gatatactac 300

ggtcgggtggc ccgactttga ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 288

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 288

gagggtgcagc tggttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt caccttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag attcgaata ctgctgatcg tacatactac 180

gcacactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggat attactgtgc gatatactac 300

ggtcgggtggc ccgactttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 289

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 289

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccgatt caccttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcggata cgggtgatcg tagatactac 180

gatgactctg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataatcg 300

ggtcggtggc ccgacttga ctactgggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 290

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 290

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccgatt caccttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcggata cgggtgatcg tagatactac 180

gatgactctg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataatcg 300

ggtcggtggc ccgacttga gtactgggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 291

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 291

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccgatt caccttgtt aagtattcga tgggatgggt ccgccaggct 120

ccagggaag gtccagagtg ggtctcacag atttcggcct ggggtgacag gacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300

ggtcgttggg agccttttga ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 292

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 292

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaag gtccagagtg ggtctcacag atttcggacg gcggtcagag gacatactac 180

gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300

ggtcgttggg agccttttga ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 293

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 293

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggatgggt ccgccaggct 120

ccagggaag gtccagagtg ggtctcacag atttcggact ccggttaccg cacatactac 180

gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300

ggtcgttggg agccttttga ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 294

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 294

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtccagagtg ggtctcacag atttcggacg ggggtacgcg gacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cagcgtgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactac 300
 ggctgttggg agccttttga ctactggggg cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 295

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 295

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggatgggt ccgccaggct 120
 ccagggaag gtccagagtg ggtctcacag atttcggaca aggttacgcg cacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cagcgtgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactac 300
 ggctgttggg agccttttga ctactggggg cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 296

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 296

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggatgggt ccgccaggct 120
 ccagggaag gtccagagtg ggtctcacag atttcggaga ccggtcgag gacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cagcgtgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactac 300
 ggctgttggg agccttttga ctactggggg cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 297

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 297

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtcag cctccgatt caccttgtt aagtattcga tgggtgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg gtctagagt ggtctcacag attacaata cgggttcgac cacatactac 180

gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attcaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300

ggtcgtggg agcctttga ctactgggt cagggaacc tggtaccgt ctcgagc 357

<210> 298

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 298

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtcag cctccgatt caccttgtt aagtattcga tgggtgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg gtccagagt ggtctcacag attcgaata ctgctgatcg tacatactac 180

gcacactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attcaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatataact 300

gggcgtggg tgcctttga gtactgggt cagggaacc tggtaccgt ctcgagc 357

<210> 299

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 299

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtcag cctccgatt caccttgtt aagtattcga tgggtgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg gtccagagt ggtctcacag attcgaata ctgctgatcg tacatactac 180

gcacactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attcaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300

ggtcggtggg cgcctttga gtactgggt cagggaacc tggtaccgt ctcgagc 357

<210> 300

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 300

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcggata ctgctgatcg tacatactac 180

gcacactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatatatagc 300

ggtcggtggg gcgcttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 301

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 301

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcggata ctgctgatcg tacatactac 180

gatgactctg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatatatagc 300

ggtcgttga ggcttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 302

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 302

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcggata ctgctgatcg tacatactac 180

acacactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300
 ggtcggtggg cgccttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 303

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 303

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccgatt caccttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttgaata ctgctgatcg cagatactac 180
 gcacactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300
 ggtcggtggg cgccttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 304

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 304

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccgatt caccttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttgaata ctgctgatcg tacatactac 180
 gatcactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300
 ggtcggtggg cgccttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 305

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 305

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagt ggtctcacag atttgaata ctgctgatcg tacatactac 180
 gatcactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300
 ggtcgggtggg cgccttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 306

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 306

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagt ggtctcacag atttggata ctgctgatcg tagatactac 180
 gcacactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300
 ggtcgggtggg cgccttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 307

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 307

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagt ggtctcacag atttggata ctgctgatcg tagatactac 180
 gatcactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300
 ggtcgggtggg cgccttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 308

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 308

```
gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc    60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggtgggt cgcaggct    120
ccagggaagg gtctagagt ggtcacag attcgaata ctgctgatc tacatactac    180
gcacactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaaga cacgctgtat    240
ctgcaaatga acagcctcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc ggtatatact    300
gggcgttggg tgtctttga gtactgggt cagggaacc tggtaccgt ctgagc    357
```

<210> 309

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 309

```
gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc    60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggtgggt cgcaggct    120
ccagggaagg gtctagagt ggtcacag attcgaata ctgctgatc tacatactac    180
gcacactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaaga cacgctgtat    240
ctgcaaatga acagcctcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gctatatact    300
gggcgttggg tgtctttga gtactgggt cagggaacc tggtaccgt ctgagc    357
```

<210> 310

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 310

```
gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc    60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggtgggt cgcaggct    120
ccagggaagg gtctagagt ggtcacag attcgaata ctgctgatc tacatactac    180
gcacactccg tgaaggccg gttaccatc tcccgcgaca attccaaga cacgctgtat    240
ctgcaaatga acagcctcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc ggtatatact    300
```

gggcgttggg tgccttttga gtactggggt cagggaaccc tggcaccgt ctcgagc 357

<210> 311

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 311

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttgaata ctgctgatcg tacatactac 180

gcacactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gctatatact 300

gggcgttggg tgccttttga gtactggggt cagggaaccc tggcaccgt ctcgagc 357

<210> 312

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 312

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag attgcaata ctgctgatcg tagatactac 180

gcacactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactacg 300

ggtcgggtggg cgccttttga gtactggggt cagggaaccc tggcaccgt ctcgagc 357

<210> 313

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 313

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttgaata ctgctgatcg tagatactac 180
 gcagacgcgg tgaaggggcg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctcgc tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300
 ggtcgttggg agccttttgt ctactggggg cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 314

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 314

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtcgg cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggggtggg cgcaggct 120
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttgaata cggcgatcg tagatactac 180
 gcacacgcgg tgaaggggcg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctcgc tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300
 ggtcgttggg agccttttgt ctactggggg cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 315

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 315

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggggtggg cgcaggct 120
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttgaata ctgctgatcg tagatactac 180
 gcagacgcgg tgaaggggcg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctcgc tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300
 ggtcgttggg agccttttgt ctactggggg cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 316

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 316

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtcag cctccgatt cacctttgtt aagtattcga tgggggtgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg gtctagagt ggtctcacag attgcgaata cgggtgatcg tagatactac 180

gcacacgcgg tgaagggcg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctcgc tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactac 300

ggctgttggg agccttttgt ctactgggt cagggaacct tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 317

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 317

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtcag cctccgatt cacctttgtt aagtattcga tgggggtgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg gtctagagt ggtctcacag attcgaata ctgctgatcg tagatactac 180

gcacacgcgg tgaagggcg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctcgc tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactac 300

ggctgttggg agccttttgt ctactgggt cagggaacct tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 318

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 318

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtcag cctccgatt cacctttgtt aagtattcga tgggggtgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg gtctagagt ggtctcacag attgcgaata cggctgatcg tagatactac 180

gcacacgcgg tgaagggcg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctcgc tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactac 300

ggctgttggg agccttttgt ctactgggt cagggaacct tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 319
 <211> 357
 <212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 319

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccgatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag attgtgaata cgggtgatcg tagatactac 180

gcagacgcgg tgaaggggcg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataatcg 300

ggtcgttggg agccttttgt ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 320

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 320

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccgatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag attgcgaata cgggtgatcg tagatactac 180

gcagacgcgg tgaaggggcg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataatcg 300

ggtcgttggg agccttttgt ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 321

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 321

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccgatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcgata ctgctgatcg tacatactac 180

gatcactccg tgaagggcgg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300

ggtcggtggg cgccttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 322

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 322

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccgatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcggata ctgctgatcg tacatactac 180

gatcactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300

ggtcgttga ggccttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 323

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 323

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccgatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcggata ctgctgatcg tacatactac 180

gatcactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300

ggtcgttggg agccttttgt ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 324

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 324

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcggata ctgctgatcg tacatactac 180
 tcacactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatatact 300
 gggcgttggg tgccttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 325

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 325

gagggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttgttacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcggata ctgctgatcg tacatactac 180
 acacactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatatact 300
 gggcgttggg tgccttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 326

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 326

gagggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttgttacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcggata ctgctgatcg tacatactac 180
 acagacgcgg tgaaggggcg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatatact 300
 ggctgftggg agccttttgt ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 327

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 327

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccgatt caccttttg aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcggata ctgctgatcg tacatactac 180

gcacactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaata acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300

ggtcggtggg cgccttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 328

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 328

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccgatt caccttttc aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag attgcggata cgggtgatcg tagatactac 180

gatgactctg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaata acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300

ggtcgttggg agccttttgc ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 329

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 329

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccgatt caccttttc aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcggata ctgctgatcg tagatactac 180

gatgactctg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaata acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300

ggtcgttggg agccttttgc ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 330

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 330

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgcctc 60

tcctgtgcag cctccggatt caccttttc aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcggata cgggtgatcg tagatactac 180

gatcactctg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccaggagc accgcggtat attactgtgc gatataatcg 300

ggctgttggg aaccttttgc ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 331

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 331

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgcctc 60

tcctgtgcag cctccggatt caccttttc aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcggata cgggtgatcg tagatactac 180

gatcactctg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccaggagc accgcggtat attactgtgc gatataatcg 300

ggctgttggg aaccttttgc ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 332

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 332

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt caccttttc aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcggata ctgctgatcg tagatactac 180

gatgactctg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcgggtat attactgtgc gatataacg 300

ggtcgttggg agccttttgt ctactgggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 333

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 333

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt caccttttc aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag attgcggata cgggtgatcg tagatactac 180

gatcactctg tgaagggccg gttcactatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcgggtat attactgtgc gatataacg 300

ggtcgttggg agccttttgt ctactgggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 334

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 334

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt caccttttc aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag attgcggata cgggtgatcg tagatactac 180

gatgacgcgg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcgggtat attactgtgc gatataacg 300

ggtcgttggg agccttttgt ctactgggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 335

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 335

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt caccttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcggata ctgctgatcg tacatactac 180
 gcacactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300
 ggtcgttggg ggcctttgt ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 336

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 336

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt caccttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcggata ctgctgatcg tacatactac 180
 gcacactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300
 ggtcgttggg tgcctttgc ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 337

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 337

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt caccttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcggata ctgctgatcg tacatactac 180
 gcacactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300
 ggtcgttggg gacctttca gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 338

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 338

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcggata ctgctgatcg tacatactac 180

gcacactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300

ggtcgttggg agccttttca gtactggggt cagggaactc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 339

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 339

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcggata ctgctgatcg tacatactac 180

gcacactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300

ggtcgttggg cgccttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 340

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 340

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcggata ctgctgatcg tacatactac 180

gcacactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300

ggtcgttggg cgccttttca gtactggggt cagggaactc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 341

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 341

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgttc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcggata ctgctgatcg tacatactac 180

gcacactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactacg 300

ggtcgttggg tgccttttca gtactggggt cagggcaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 342

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 342

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgttc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcggata ccggtgatcg tagatactac 180

gatcactctg tgaagggccg gttcactatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactacg 300

ggtcggtggg cgccttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 343

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 343

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgttc 60

tcctgtgcag cctccggatt caccttttg aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg gtctagagt ggtctcacag atttcggata ctgctgatcg tacatactac 180
gcacactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatatact 300
gggcgttggg tgccttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 344

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 344

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttttg aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg gtctagagt ggtctcacag atttcggata ctgctgatcg tacatactac 180
gatcactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactacg 300
ggtcgttggg ggccttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 345

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 345

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttttc aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg gtctagagt ggtctcacag atttcggata ctgctgatcg tacatactac 180
gatcactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactacg 300
ggtcgttggg ggccttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 346

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 346

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt caccttttc aagtattcga tgggggtgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcggata ctgctgatcg tacatactac 180

gatcactccg tgaaggcccg gttcacatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactac 300

ggtcgttggg agcctttgt ctactggggt caggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 347

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 347

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt caccttttg aagtattcga tgggggtgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcggata ctgctgatcg tacatactac 180

gatcactccg tgaaggcccg gttcacatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactac 300

ggtcgttggg agcctttgt ctactggggt caggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 348

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 348

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt caccttttg aagtattcga tgggggtgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcggata ctgctgatcg tacatactac 180

tcacactccg tgaaggcccg gttcacatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactac 300

gggcgttggg tgcctttga gtactggggt caggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 349
 <211> 357
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 349

```
gaggtgcagc tgttgagtc tgggggagc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc    60
tcctgtcag cctccgatt caccttttc aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct    120
ccagggaagg gtctagagt ggtctcacag attcggata ctgctgatcg tacatactac    180
acacactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat    240
ctgcaaatga acagcctcgc tgctaggac accgcggat attactgtgc gatatactac    300
gggcgttggg tgcctttga gtactgggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc     357
```

<210> 350
 <211> 357
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 350

```
gaggtgcagc tgttgagtc tgggggagc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc    60
tcctgtcag cctccgatt caccttttg aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct    120
ccagggaagg gtctagagt ggtctcacag attcggata ctgctgatcg tacatactac    180
acacactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat    240
ctgcaaatga acagcctcgc tgctaggac accgcggat attactgtgc gatatactac    300
gggcgttggg tgcctttga gtactgggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc     357
```

<210> 351
 <211> 357
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 351

```
gaggtgcagc tgttgagtc tgggggagc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc    60
tcctgtcag cctccgatt caccttttc aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct    120
ccagggaagg gtctagagt ggtctcacag attcggata ctgctgatcg tacatactac    180
gcacactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat    240
```

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300

ggtcgttggg cgccttttga gtactggggt cagggaaccc tggcacccg ctcgagc 357

<210> 352

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 352

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtcag cctccgatt caccttttg aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcggata ctgctgatcg tacatactac 180

gcacactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300

ggtcgttggg cgccttttga gtactggggt cagggaaccc tggcacccg ctcgagc 357

<210> 353

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 353

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtcag cctccgatt caccttttg aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcggata ccggtgatcg tagatactac 180

gatcactctg tgaagggccg gttcactatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300

ggtcggtggg cgccttttga gtactggggt cagggaaccc tggcacccg ctcgagc 357

<210> 354

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 354

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt caccttttc aagtattcga tggggtgggt cgcaggct 120
 ccaggaagg gctagagtg ggtcacag atttcgata ccggtgatc tagatactac 180
 gatcactctg tgaaggccg gttcactatc tcccgcgaca attccaagaa cagctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccaggac accgcggtat attactgtgc gatatactac 300
 ggtcgtggg cgcctttga gtactgggt cagggaacc tggtaccgt ctgagc 357

<210> 355

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 355

gagtgacag tttggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgt aagtattcga tggggtgggt cgcaggct 120
 ccaggaagg gctagagtg ggtcacag atttcgata ctgctgatc tacatactac 180
 gcacactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cagctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgctaggac accgcggtat attactgcgc gatatact 300
 gggcgtggg tgcctttga gtactgggt cagggaacc tggtaccgt ctgagc 357

<210> 356

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 356

gagtgacag tttggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt caccttttt aagtattcga tggggtgggt cgcaggct 120
 ccaggaagg gctagagtg ggtcacag atttcgata ctgctgatc tacatactac 180
 gcacacggg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cagctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgctaggac accgcggtat attactgtgc gatatact 300
 gggcgtggg tgcctttga gtactgggt cagggaacc tggtaccgt ctgagc 357

<210> 357

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 357

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtgcagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg gtctagagtg ggtctcacag attgcggata ctgctgatcg tacatactac 180

gatcactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggat attactgtgc gatatact 300

gggcgttggg tgcctttga gtactgggt cagggaacc ttgtaccgt ctcgagc 357

<210> 358

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 358

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg gtctagagtg ggtctcacag attgcggata ctgctgatcg tacatactac 180

gatcacgcgg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggat attactgtgc gatatact 300

gggcgttggg tgcctttga gtactgggt cagggaacc ttgtaccgt ctcgagc 357

<210> 359

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 359

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg gtctagagtg ggtctcacag attgcggata ctgctgatcg tagatactac 180

gcacactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgceaggagc accgcggat attactgtgc gatatactg 300

ggtcgggtggg cgcctttga gtactgggt cagggaacc ttgtaccgt ctcgagc 357

<210> 360
 <211> 357
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 360
 gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggggtgggt ccgccaggct 120
 ccaggaagg gtctagagtg ggtctcacag attcggata ctgctgatcg tagatactac 180
 gcacacgcgg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attcaagaa cagcgtgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactac 300
 ggtcgggtggg cgccttttga gtactgggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 361
 <211> 357
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 361
 gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggggtgggt ccgccaggct 120
 ccaggaagg gtctagagtg ggtctcacag attcggata ctgctgatcg tagatactac 180
 gcacacgcgg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attcaagaa cagcgtgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactac 300
 ggtcgggtggg cgccttttga gtactgggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 362
 <211> 357
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 362
 gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggggtgggt ccgccaggct 120
 ccaggaagg gtctagagtg ggtctcacag attcggata ctgctgatcg tagatactac 180

gatcacgcgg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300

ggtcggtggg cgccttttga gtactggggg cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 363

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 363

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggagc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtcag cctccgatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag attgcggata ctgctgatcg tagatactac 180

gatcacgcgg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300

ggtcggtggg cgccttttga gtactggggg cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 364

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 364

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggagc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtcag cctccgatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag attgcggata ctgctgatcg tagatactac 180

gatcactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300

ggtcggtggg cgccttttga gtactggggg cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 365

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 365

gagggtgcagc tgctggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt caccttttc aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcggata ctgctgatcg tagatactac 180
 gatgacgcgg tgaaggccg gttcacatc accgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccaggac accgcggtat attactgtgc gatatactg 300
 ggtcgttggg agccttttgc ctactggggt cagggaacct tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 366

<211> 324

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 366

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtc gtattatcat acgagtgtac agtggtacca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctactcct gatctatggg tcgtccaggt tgcatagtgg ggtcccatca 180
 cgtttcagtg gcagtgatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag aatcattata gtcctttac gtacggccaa 300
 gggaccaagg tggaatcaa acgg 324

<210> 367

<211> 360

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 367

gagggtgcagc tgggtgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttaat aggtatagta tggggtggct ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacgg attgattctt atggctgtgg tacatactac 180
 gaagaccccg tgaaggccg gttcagatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccaggac accgcggtat attactgtgc gaaaatttct 300
 cagtttgggt caaatgcgtt tgactactgg ggtcaggga cccaggtcac cgtctcgagc 360

<210> 368

<211> 690

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 368

gagggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcgaata ctgctgatcg tacatactac 180

gcacactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatatact 300

gggcgttggg tgccttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctgagcgtc 360

agcaccgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccctgt ctgcatctgt aggagaccgt 420

gtcaccatca ctgccgggc aagtcgtccg attgggacga cgtaagttg gtaccagcag 480

aaaccaggga aagcccctaa gctcctgac ctttgaatt cccgtttgca aagtggggtc 540

ccatcacgtt tcagtggcag tggatctggg acagattca ctctaccat cagcagtctg 600

caacctgaag attttgctac gtactactgt gcgcaggctg ggacgcatcc tacgacgttc 660

ggccaaggga ccaagggtga aatcaaacgg 690

<210> 369

<211> 690

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 369

gagggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcgaata ctgctgatcg tacatactac 180

gcacactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatatact 300

gggcgttggg tgccttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctgagcgtc 360

agcaccgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccctgt ctgcatctgt aggagaccgt 420

gtcaccatca ctgccgggc aagtcgtccg attgggacga tgtaagttg gtaccagcag 480

aaaccaggga aagcccctaa gctcctgac ttgtttggtt cccggttgca aagtggggtc 540

ccatcacgtt tcagtggcag tggatctggg acagattca ctctaccat cagcagtctg 600

caacctgaag attttgctac gtactactgt gcgaggctg ggacgcatcc tacgacgttc 660
ggccaaggga ccaaggtgga aatcaaacgg 690

<210> 370

<211> 690

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 370

gagggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt caccttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagt ggtctcacag atttgaata ctgctgatcg tacatactac 180
gcacactccg tgaaggccg gttcaccatc tccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatatact 300
gggcgttggg tgcttttga gtactgggt cagggaacc tggtaccgt ctcgagcgt 360
agcaccgaca tccagtgac ccagtctcca tcctccctgt ctgcatctgt aggagaccgt 420
gtcaccatca ctgcccggc aagtcagtgg atgggtctc agttatctg gtaccagcag 480
aaaccaggga aagcccctaa gctcctgac atgtggcgtt cctcgttga aagtggggtc 540
ccatcacgtt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctacat cagcagtctg 600
caacctgaag attttgctac gtactactgt gctcagggtt tgaggcatcc taagacgttc 660
ggccaaggga ccaaggtgga aatcaaacgg 690

<210> 371

<211> 690

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 371

gagggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt caccttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagt ggtctcacag atttgaata ctgctgatcg tacatactac 180
gcacactccg tgaaggccg gttcaccatc tccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatatact 300
gggcgttggg tgcttttga gtactgggt cagggaacc tggtaccgt ctcgagcgt 360

agcaccgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccctgt ctgcatctgt aggagaccgt 420
 gtcacatca ctgccgggc aagtcagtgg attgggtctc agttatcttg gtaccagcag 480
 aaaccaggga aagcccctaa gctcctgac atgtggcgtt cctcgttgca aagtggggtc 540
 ccatcacgtt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctacat cagcagtctg 600
 caactgaag attttgctac gtactactgt gctcagggtc ttatgaagcc tatgacgttc 660
 ggccaaggga ccaaggtgga aatcaaacgg 690

<210> 372

<211> 702

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 372

gagggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttgaata ctgctgatcg tacatactac 180
 gcacactccg tgaaggcccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatatact 300
 gggcgttggg tgcctttga gtactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagcgct 360
 agcaccagtg gtccatcgga catccagatg acccagtctc catcctccct gtctgcatct 420
 gtaggagacc gtgtcacat cacttgccgg gcaagtcgtc cgattgggac gacgttaagt 480
 tggtagcagc agaaaccagg gaaagcccct aagctcctga tcctttggaa tccccgttg 540
 caaagtgggg tccatcacg tttagtggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 600
 atcagcagtc tgcaacctga agattttgct acgtactact gtgcgcaggc tgggacgcat 660
 cctacgacgt tcggccaagg gaccaagggt gaaatcaaac gg 702

<210> 373

<211> 702

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 373

gagggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttgaata ctgctgatcg tacatactac 180
 gcacactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctcgc tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactat 300
 gggcgttggg tgccttttga gtactggggg cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagcgct 360
 agcaccagtg gtccatcgga catccagatg acccagtctc catcctccct gtctgcatct 420
 gtaggagacc gtgtcacat cacttgccgg gcaagtcgtc cgattgggac gatgttaagt 480
 tggtagcagc agaaaccagg gaaagcccct aagctcctga tctgtttgg ttcccgttg 540
 caaagtgggg tcccatcacg ttccagtggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 600
 atcagcagtc tgcaacctga agattttgct acgtactact gtgctcaggc tgggacgcat 660
 cctacgacgt tcggccaagg gaccaagggtg gaaatcaaac gg 702

<210> 374

<211> 702

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 374

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgttacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttgaata ctgctgatcg tacatactac 180
 gcacactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctcgc tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactat 300
 gggcgttggg tgccttttga gtactggggg cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagcgct 360
 agcaccagtg gtccatcgga catccagatg acccagtctc catcctccct gtctgcatct 420
 gtaggagacc gtgtcacat cacttgccgg gcaagtcagt ggattgggac tcagttatct 480
 tggtagcagc agaaaccagg gaaagcccct aagctcctga tcatgtggcg ttctcgttg 540
 caaagtgggg tcccatcacg ttccagtggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 600
 atcagcagtc tgcaacctga agattttgct acgtactact gtgctcaggc ttgagggcat 660
 cctaagacgt tcggccaagg gaccaagggtg gaaatcaaac gg 702

<210> 375

<211> 702

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 375

gaggtgcagc tgtggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggggtgggt cgcaggct 120
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttgaata ctgctgatcg tacatactac 180
 gcacactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatatact 300
 gggcggtggg tgccttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctgagcgct 360
 agcaccagtg gtccatcgga catccagatg acccagctc catctccct gtctgcatct 420
 gtaggagacc gtgtcacat cacttgccgg gcaagtcagt ggattgggtc tcagtatct 480
 tggtagcagc agaaaccagg gaaagcccct aagctcctga tcatgtggcg ttctcgttg 540
 caaagtgggg tccatcacg tttagtggtg agtgatctg ggacagattt cactctacc 600
 atcagcagtc tgcaacctga agattttgct acgtactact gtgtcaggg tcttatgaag 660
 cctatgacgt tcggccaagg gaccaagggt gaaatcaaac gg 702

<210> 376

<211> 732

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 376

gaggtgcagc tgtggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggggtgggt cgcaggct 120
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttgaata ctgctgatcg tacatactac 180
 gcacactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatatact 300
 gggcggtggg tgccttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctgagcgct 360
 agcgtgggag gcggttcagg cggaggtggc agcggcggtg gcggatccga catccagatg 420
 acccagctc catctccct gtctgcatct gtaggagacc gtgtcacat cacttgccgg 480
 gcaagtcgtc cgattggagc gacgttaagt tggtagcagc agaaaccagg gaaagcccct 540
 aagctcctga tcctttgaa ttcccgttg caaagtgggg tccatcacg tttagtggtg 600
 agtgatctg ggacagattt cactctacc atcagcagtc tgcaacctga agattttgct 660

acgtactact gtgcgcaggc tgggacgcat cctacgacgt tcggccaagg gaccaaggtg 720

gaaatcaaac gg 732

<210> 377

<211> 732

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 377

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg gtctagagtg ggtctcacag attcgaata ctgctgatcg tacatactac 180

gcacactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgtgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatatact 300

gggcgtggg tgcctttga gtactgggt cagggaacc tggtaccgt ctcgagcgt 360

agcgtggag gcggttcagg cggaggtggc agcggcggtg gcggatccga catccagatg 420

accagtcctc catctccct gtctcatct gtaggagacc gtgtcaccat cactgccgg 480

gcaagtcgtc cgattgggac gatgttaagt tggtagcagc agaaaccagg gaaagcccct 540

aagctcctga tctgttttg tccccgttg caaagtggg tccatcacg tttagtggt 600

agtggatctg ggacagatt cactctacc atcagcagtc tgcaacctga agatttgct 660

acgtactact gtgcgcaggc tgggacgcat cctacgacgt tcggccaagg gaccaaggtg 720

gaaatcaaac gg 732

<210> 378

<211> 732

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 378

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg gtctagagtg ggtctcacag attcgaata ctgctgatcg tacatactac 180

gcacactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgtgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatatact 300

gggcgttggg tgccttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagcgct 360
 agcgggtggag gcggttcagg cggaggtggc agcggcggtg gcggatccga catccagatg 420
 acccagtctc catcctccct gtctgcatct gtaggagacc gtgtcacat cacttgccgg 480
 gcaagtcagt ggattgggtc tcagttatct tggtagcagc agaaaccagg gaaagcccct 540
 aagctcctga tcatgtggcg ttctcgttg caaagtgggg tcccatcacg tttagtggtc 600
 agtggatctg ggacagattt cactctcacc atcagcagtc tgcaacctga agattttgct 660
 acgtactact gtgctcaggg ttgagggcat cctaagacgt tcggccaagg gaccaaggtg 720
 gaaatcaaac gg 732

<210> 379

<211> 732

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 379

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggagggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60
 ttctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcgaata ctgctgatcg tacatactac 180
 gcacactccg tgaaggggcg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cagcgtgtat 240
 ctgcaaatga acagcctcgc tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatatact 300
 gggcgttggg tgccttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagcgct 360
 agcgggtggag gcggttcagg cggaggtggc agcggcggtg gcggatccga catccagatg 420
 acccagtctc catcctccct gtctgcatct gtaggagacc gtgtcacat cacttgccgg 480
 gcaagtcagt ggattgggtc tcagttatct tggtagcagc agaaaccagg gaaagcccct 540
 aagctcctga tcatgtggcg ttctcgttg caaagtgggg tcccatcacg tttagtggtc 600
 agtggatctg ggacagattt cactctcacc atcagcagtc tgcaacctga agattttgct 660
 acgtactact gtgctcaggg tcttatgaag cctatgacgt tcggccaagg gaccaaggtg 720
 gaaatcaaac gg 732

<210> 380

<211> 690

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 380

```
gagggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc    60
tcctgtgcag cctccgatt cacctttgtt aagtattcga tggggtggtt ccgccaggct    120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcgata ctgctgatcg tacatactac    180
gcacactccg tgaaggcccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat    240
ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatatact    300
gggcgttggg tgccttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagcgct    360
agcaccgaca tccagatgac ccagtctcca tctccctgt ctgcatctgt aggagaccgt    420
gtcaccatca cttgccgggc aagtcgtccg attgggacga cgtaagtgt gtaccagcag    480
aaaccaggga aagcccctaa gtcctgac ctttgaatt cccgtttgca aagtggggtc    540
ccatcacgtt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctaccat cagcagtctg    600
caacctgaag attttgtac gtactactgt gcgcaggctg ggacgcatcc tacgacgttc    660
ggccaaggga ccaaggtgga aatcaaacgg                                690
```

<210> 381

<211> 690

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 381

```
gagggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc    60
tcctgtgcag cctccgatt caccttttgc aagtattcga tggggtggtt ccgccaggct    120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcgata ctgctgatcg tacatactac    180
gcacactccg tgaaggcccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat    240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactac    300
ggtcggtggg cgccttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagcgct    360
agcaccgaca tccagatgac ccagtctcca tctccctgt ctgcatctgt aggagaccgt    420
gtcaccatca cttgccgggc aagtcgtccg attgggacga cgtaagtgt gtaccagcag    480
aaaccaggga aagcccctaa gtcctgac ctttgaatt cccgtttgca aagtggggtc    540
ccatcacgtt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctaccat cagcagtctg    600
caacctgaag attttgtac gtactactgt gcgcaggctg ggacgcatcc tacgacgttc    660
ggccaaggga ccaaggtgga aatcaaacgg                                690
```

<210> 382
 <211> 690
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

 <400> 382
 gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt caccttttc aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagt ggtctcacag atttcggata ctgctgatcg tacatactac 180
 gcacactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatatact 300
 gggcgttggg tgccttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagcgct 360
 agcaccgaca tccagatgac ccagtctcca tctccctgt ctgcatctgt aggagaccgt 420
 gtcaccatca ctgcccgggc aagtcgtccg attgggacga cgtaagtgt gtaccagcag 480
 aaaccaggga aagcccctaa gtcctgac ctgtgaatt cccgtttgca aagtggggtc 540
 ccatcagtt tcaaggcag tggatctggg acagattca ctctacatc cagcagctg 600
 caacctgaag attttgtac gtactactgt gcgcaggctg ggacgcatcc tacgacgttc 660
 ggccaaggga ccaaggtgga aatcaaacgg 690

<210> 383
 <211> 690
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

 <400> 383
 gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt caccttttc aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagt ggtctcacag atttcggata ctgctgatcg tacatactac 180
 tcacactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatatact 300
 gggcgttggg tgccttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagcgct 360
 agcaccgaca tccagatgac ccagtctcca tctccctgt ctgcatctgt aggagaccgt 420
 gtcaccatca ctgcccgggc aagtcgtccg attgggacga cgtaagtgt gtaccagcag 480

aaaccaggga aagcccctaa gctcctgac ctttgaatt cccgtttgca aagtggggtc 540
 ccatcacgtt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctaccat cagcagtctg 600
 caacctgaag attttctac gtactactgt gcgcaggctg ggacgcatcc tacgacgttc 660
 ggccaaggga ccaagggtgga aatcaaacgg 690

<210> 384

<211> 690

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 384

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccgatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcggata ctgctgatcg tacatactac 180
 gcacacgcgg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcgggat attactgtgc gatatact 300
 gggcggtggg tgccttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagcgct 360
 agcaccgaca tccagatgac ccagtcacca tcctccctgt ctgcatctgt aggagaccgt 420
 gtcaccatca cttgccgggc aagtcgtccg attgggacga cgtaagtgtg gtaccagcag 480
 aaaccaggga aagcccctaa gctcctgac ctttgaatt cccgtttgca aagtggggtc 540
 ccatcacgtt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctaccat cagcagtctg 600
 caacctgaag attttctac gtactactgt gcgcaggctg ggacgcatcc tacgacgttc 660
 ggccaaggga ccaagggtgga aatcaaacgg 690

<210> 385

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 385

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccgatt cacctttgtt aagtattcga tgggatgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtccagagtg ggtctcacag atttcgaata cgggtgatcg tacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300

ggtcgttggg agccttttga ctactggggg cagggaaccc tggtcacagt ctcgtgt 357

<210> 386

<211> 744

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 386

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgttacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccgatt cacctttgtt aagtattcga tgggatgggt ccgccaggct 120

ccagggaag gtccagagtg ggtctcacag atttgaata cgggtgatcg tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300

ggtcgttggg agccttttga ctactggggg cagggaaccc tggtcacagt ctcgagcgtc 360

agcaccagtg gtccatcgga catccagatg acccagtctc catcctccct gtctgcatct 420

gtaggagacc gtgtcaccat cacttgccgg gcaagtcgtc cgattgggac gatgttaagt 480

tgttaccagc agaaaccagg gaaagcccct aagctcctga tccttgcttt ttcccgtttg 540

caaagtgggg tcccatcacg ttccagtggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 600

atcagcagtc tgcaacctga agattttgct acgtactact gcgcgcaggc tgggacgcat 660

cctacgacgt tcggccaagg gaccaagggt gaaatcaaac gggcggccgc agaacaaaaa 720

ctcatctcag aagaggatct gaat 744

<210> 387

<211> 702

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 387

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgttacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccgatt cacctttgtt aagtattcga tgggatgggt ccgccaggct 120

ccagggaag gtccagagtg ggtctcacag atttgaata cgggtgatcg tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300

ggctgttggg agccttttga ctactggggt cagggaaccc tggcacagt ctcgagcgct 360
 agcaccagtg gtccatcgga catccagatg acccagtcct catcctccct gtctgcatct 420
 gtaggagacc gtgtcacat cacttgccgg gcaagtcgtc cgattgggac gatgtaagt 480
 tggtagcagc agaaaccagg gaaagcccct aagctcctga tccttgcttt ttcccgtttg 540
 caaagtgggg tccatcacg ttccagtggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 600
 atcagcagtc tgcaacctga agattttgct acgtactact gcgcgcaggc tgggacgcat 660
 cctacgacgt tcggccaagg gaccaagggt gaaatcaaac gg 702

<210> 388

<211> 744

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 388

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccgatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccaggaagg gtctagagtg ggtctcacag attcgaata ctgctgatcg tacatactac 180
 gcacactccg tgaaggccg gttcaccatc tccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatatact 300
 gggcggttggg tgcttttga gtactggggt cagggaaccc tggcacagt ctcgagcgct 360
 agcaccagtg gtccatcgga catccagatg acccagtcct catcctccct gtctgcatct 420
 gtaggagacc gtgtcacat cacttgccgg gcaagtcaga gcattattaa gcatttaaag 480
 tggtagcagc agaaaccagg gaaagcccct aagctcctga tctatgtgac atcccgtttg 540
 caaagtgggg tccatcacg ttccagtggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 600
 atcagcagtc tgcaacctga agattttgct acgtactact gtcaacaggg ggctcgggtg 660
 cctcagacgt tcggccaagg gaccaagggt gaaatcaaac gggcgggcgc agaacaaaaa 720
 ctcatctcag aagaggatct gaat 744

<210> 389

<211> 702

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 389

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt caccttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttgaata ctgctgatcg tacatactac 180
 gcacactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatatact 300
 gggcgttggg tgcttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagcgct 360
 agcaccagtg gtccatcgga catccagatg acccagctc catcctcct gtctgcatct 420
 gtaggagacc gtgtcacat cacttgccgg gcaagtcaga gcattattaa gcatttaaag 480
 tggtagcagc agaaaccagg gaaagcccct aagctcctga tctatgtgc atcccgttg 540
 caaagtgggg tcccatcacg ttccagtggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 600
 atcagcagtc tgcaacctga agattttgct acgtactact gtcaacaggg ggctcggtgg 660
 cctcagacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gg 702

<210> 390

<211> 744

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 390

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt caccttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttgaata ctgctgatcg tacatactac 180
 gcacactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatatact 300
 gggcgttggg tgcttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagcgct 360
 agcaccagtg gtccatcgga catccagatg acccagctc catcctcct gtctgcatct 420
 gtaggagacc gtgtcacat cacttgccgg gcaagtcgct cgattgggac gatgttaagt 480
 tggtagcagc agaaaccagg gaaagcccct aagctcctga tctgtttgg tcccgggtg 540
 caaagtgggg tcccatcacg ttccagtggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 600
 atcagcagtc tgcaacctga agattttgct acgtactact gtgcgcaggc tgggacgcat 660
 cctacgacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gggcgccgcg agaacaaaaa 720
 ctcactcag aaggatct gaat 744

<210> 391

<211> 702

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 391

gagggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt caccttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttgaata ctgctgatcg tacatactac 180
 gcacactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactac 300
 gggcgttggg tgccttttga gtactggggt cagggaacct tggtcaccgt ctcgagcgct 360
 agcaccagtg gtccatcgga catccagatg acccagtcct catcctccct gtctgcatct 420
 gtaggagacc gtgtcaccat cacttgccgg gcaagtcgtc cgattgggac gatgttaagt 480
 tggtagcagc agaaccagg gaaagcccct aagctcctga tctgttttgg ttcccggttg 540
 caaagtgggg tcccatcacg ttccagtggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 600
 atcagcagtc tgcaacctga agattttgct acgtactact gtgcgcaggc tgggacgcat 660
 cctacgacgt tcggccaagg gaccaagggt gaaatcaaac gg 702

<210> 392

<211> 681

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 392

gagggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt caccttgtt aagtattcga tgggatgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtccagagtg ggtctcacag atttgaata cgggtgatcg tacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactac 300
 ggtcgttggg agccttttga ctactggggt cagggaacct tggtcacagt ctcgagcgac 360
 atccagatga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagaccg tgtcaccatc 420
 acttgccggg caagtcgtcc gattgggacg acgttaagt ggtaccagca gaaaccaggg 480

aaagccccta agctcctgat ctggtttggt tcccgggtgc aaagtggggt cccatcacgt 540
 ttcagtggca gtggatctgg gacagatttc actctcacca tcagcagtct gcaacctgaa 600
 gattttgcta cgtactactg tgcgcaggct gggacgcatc ctacgacgtt cggccaaggg 660
 accaaggtgg aaatcaaacg g 681

<210> 393

<211> 681

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 393

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggatgggt ccgccaggct 120
 ccagggaag gtccagagtg ggtctcacag atttgaata cgggtgatcg tacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300
 ggtcgttggg agccttttga ctactggggt cagggaacct tggtcacagt ctcgagcgac 360
 atccagatga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagaccg tgtcaccatc 420
 acttgccggg caagtcagtg gattgggtct cagttatctt ggtaccagca gaaaccaggg 480
 aaagccccta agctcctgat catgtggcgt tcctcgttgc aaagtggggt cccatcacgt 540
 ttcagtggca gtggatctgg gacagatttc actctcacca tcagcagtct gcaacctgaa 600
 gattttgcta cgtactactg tgctcagggt gcggcggttc ctaggacgtt cggccaaggg 660
 accaaggtgg aaatcaaacg g 681

<210> 394

<211> 732

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 394

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggatgggt ccgccaggct 120
 ccagggaag gtccagagtg ggtctcacag atttgaata cgggtgatcg tacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300
 ggtcgttggg agccttttga ctactggggg cagggaaacc tggcacagt ctgagcgct 360
 agcaccgaca tccagatgac ccagtctcca tctccctgt ctgcatctgt aggagaccgt 420
 gtcacatca ctgccgggc aagtcgtccg attgggacga cgtaagtgt gtaccagcag 480
 aaaccaggga aagcccctaa gctcctgac tggtttgggt cccgggtgca aagtggggtc 540
 ccatcacgtt tcagtggcag tggatctggg acagattca ctctacat cagcagtctg 600
 caacctgaag atttgtac gtactactgt gcgcaggctg ggacgcatcc tacgacgttc 660
 ggccaaggga ccaaggtgga aatcaaaccg gcggccgag aacaaaaact catctcagaa 720
 gaggatctga at 732

<210> 395

<211> 690

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 395

gaggtgcagc tgttgagtc tggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tctgtgcag cctccggatt caccttgtt aagtattcga tgggatgggt ccgccaggct 120
 ccagggaag gtccagagt ggtctcacag attcgaata cgggtgatcg tacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cagctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300
 ggtcgttggg agccttttga ctactggggg cagggaaacc tggcacagt ctgagcgct 360
 agcaccgaca tccagatgac ccagtctcca tctccctgt ctgcatctgt aggagaccgt 420
 gtcacatca ctgccgggc aagtcgtccg attgggacga cgtaagtgt gtaccagcag 480
 aaaccaggga aagcccctaa gctcctgac tggtttgggt cccgggtgca aagtggggtc 540
 ccatcacgtt tcagtggcag tggatctggg acagattca ctctacat cagcagtctg 600
 caacctgaag atttgtac gtactactgt gcgcaggctg ggacgcatcc tacgacgttc 660
 ggccaaggga ccaaggtgga aatcaaaccg 690

<210> 396

<211> 702

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 396

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggatgggt ccgccaggct 120
 ccagggaag gtccagagtg ggtctcacag atttgaata cgggtgatcg tacatactac 180
 gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attcaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactac 300
 ggtcgttggg agccttttga ctactggggg cagggaaacc ttgtcacagt ctgagcgct 360
 agcaccagtg gtccatcgga catccagatg acccagctc catctccct gtctgcatct 420
 gtaggagacc gtgtcaccat cacttgccgg gcaagtcgct cgattgggac gacgttaagt 480
 tggtagcagc agaaccagg gaaagccct aagctcctga tctggtttg ttcccggttg 540
 caaagtgggg tcccatcacg ttccagtggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 600
 atcagcagtc tgcaacctga agattttgct acgtactact gtgcgcaggc tgggacgcat 660
 cctacgacgt tcggccaagg gaccaagtg gaaatcaaac gg 702

<210> 397

<211> 732

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 397

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggatgggt ccgccaggct 120
 ccagggaag gtccagagtg ggtctcacag atttgaata cgggtgatcg tacatactac 180
 gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attcaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactac 300
 ggtcgttggg agccttttga ctactggggg cagggaaacc ttgtcacagt ctgagcgct 360
 agcaccgaca tccagatgac ccagctcca tcctccctgt ctgcatctgt aggagaccgt 420
 gtcaccatca ctgcccggc aagtcgtccg attgggacga tgtaagtgt gtaccagcag 480
 aaaccaggga aagcccctaa gctcctgac ttgtttgggt cccggttgca aagtggggtc 540
 ccatcacgtt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctccat cagcagctctg 600
 caacctgaag attttgctac gtactactgt gcgcaggctg ggacgcatcc tacgacgttc 660
 ggccaaggga ccaaggtgga aatcaaacgg gcggccgcag aacaaaaact catctcagaa 720

gaggatctga at

732

<210> 398

<211> 690

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 398

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggatgggt ccgccaggct 120

ccagggaaag gtccagagtg ggtctcacag atttgaata cgggtgatcg tacatactac 180

gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggat attactgtgc gatatactac 300

ggtcgttggg agccttttga ctactggggt cagggaaccc tggtcacagt ctgagcgtc 360

agcaccgaca tccagatgac ccagttcca tcctccctgt ctgcatctgt aggagaccgt 420

gtcaccatca ctgcccggc aagtcgtccg attgggacga tgtaagttg gtaccagcag 480

aaaccaggga aagcccctaa gctcctgac ttgtttggt cccggttga aagtggggtc 540

ccatcacgtt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctacat cagcagtctg 600

caacctgaag attttgtac gtactactgt gcgcaggctg ggacgcatcc tacgacgttc 660

ggccaaggga ccaaggtgga aatcaaacgg 690

<210> 399

<211> 744

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 399

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggatgggt ccgccaggct 120

ccagggaaag gtccagagtg ggtctcacag atttgaata cgggtgatcg tacatactac 180

gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggat attactgtgc gatatactac 300

ggtcgttggg agccttttga ctactggggt cagggaaccc tggtcacagt ctgagcgtc 360

agcaccagtg gtccatcgga catccagatg acccagttc catcctccct gtctgcatct 420

gtaggagacc gtgtcacat cacttgccgg gcaagtcgtc cgattgggac gatgttaagt 480
 tggtagcagc agaaaccagg gaaagcccct aagctcctga tctgttttg ttcccgttg 540
 caaagtgggg tccatcacg tttagtggc agtggatctg ggacagatt cactctcacc 600
 atcagcagtc tgcaacctga agattttgct acgtactact gtgcgcaggc tgggacgcat 660
 cctacgacgt tcggccaagg gaccaagggt gaaatcaaac gggcggccgc agaacaaaaa 720
 ctcactcag aagaggatct gaat 744

<210> 400

<211> 702

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 400

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtcag cctccgatt cacctttgtt aagtattcga tgggatgggt ccgccaggct 120
 ccagggaag gtccagagtg ggtctcacag atttgaata cgggtgatcg tacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300
 ggtcgttggg agccttttga ctactggggg cagggaaccc tggtcacagt ctgagcgtc 360
 agcaccagtg gtccatcgga catccagatg acccagcttc catctccct gtctgcatt 420
 gtaggagacc gtgtcacat cacttgccgg gcaagtcgtc cgattgggac gatgttaagt 480
 tggtagcagc agaaaccagg gaaagcccct aagctcctga tctgttttg ttcccgttg 540
 caaagtgggg tccatcacg tttagtggc agtggatctg ggacagatt cactctcacc 600
 atcagcagtc tgcaacctga agattttgct acgtactact gtgcgcaggc tgggacgcat 660
 cctacgacgt tcggccaagg gaccaagggt gaaatcaaac gg 702

<210> 401

<211> 732

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 401

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtcag cctccgatt cacctttgtt aagtattcga tgggatgggt ccgccaggct 120

ccagggaag gtccagagtg ggtctcacag atttgaata cgggtgatcg tacatactac 180
gcagactccg tgaaggcccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300
ggtcgttggg agccttttga ctactggggg caggaaccc tggtcacagt ctcgagcgct 360
agcaccgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccctgt ctgcatctgt aggagaccgt 420
gtcaccatca cttgccgggc aagtcgtccg attgggacga cgtaagtgtg gtaccagcag 480
aaaccaggga aagcccctaa gctcctgac ctttgaatt cccgtttgca aagtggggtc 540
ccatcacgtt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagtctg 600
caacctgaag attttgctac gtactactgt gcgcaggctg ggacgcatcc tacgacgttc 660
ggccaaggga ccaaggtgga aatcaaacgg gcggccgcag acaaaaaact catctcagaa 720
gaggatctga at 732

<210> 402

<211> 690

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 402

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttgttacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggatgggt ccgccaggct 120
ccagggaag gtccagagtg ggtctcacag atttgaata cgggtgatcg tacatactac 180
gcagactccg tgaaggcccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300
ggtcgttggg agccttttga ctactggggg caggaaccc tggtcacagt ctcgagcgct 360
agcaccgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccctgt ctgcatctgt aggagaccgt 420
gtcaccatca cttgccgggc aagtcgtccg attgggacga cgtaagtgtg gtaccagcag 480
aaaccaggga aagcccctaa gctcctgac ctttgaatt cccgtttgca aagtggggtc 540
ccatcacgtt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagtctg 600
caacctgaag attttgctac gtactactgt gcgcaggctg ggacgcatcc tacgacgttc 660
ggccaaggga ccaaggtgga aatcaaacgg 690

<210> 403

<211> 744

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 403

```

gagggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc    60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggatgggt ccgccaggct    120
ccagggaag gtccagagtg ggtctcacag atttgaata cgggtgatcg tacatactac    180
gcagactccg tgaaggcccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat    240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg    300
ggtcgttggg agccttttga ctactggggt cagggaaccc tggtcacagt ctcgagcgct    360
agcaccagtg gtccatcgga catccagatg acccagtctc catcctccct gtctgcatct    420
gtaggagacc gtgtcacat cactgccgg gcaagtcgtc cgattgggac gacgttaagt    480
tggtaccagc agaaaccagg gaaagcccct aagctcctga tccttggaa ttcccgtttg    540
caaagtgggg tcccatcacg tttagtggtc agtggatctg ggacagattt cactctcacc    600
atcagcagtc tgcaacctga agattttgct acgtactact gtgcgcaggc tgggacgcat    660
cctacgacgt tcggccaagg gaccaagggt gaaatcaaac gggcggccgc agaacaaaaa    720
ctcatctcag aagaggatct gaat                                         744

```

<210> 404

<211> 702

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 404

```

gagggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc    60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggatgggt ccgccaggct    120
ccagggaag gtccagagtg ggtctcacag atttgaata cgggtgatcg tacatactac    180
gcagactccg tgaaggcccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat    240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg    300
ggtcgttggg agccttttga ctactggggt cagggaaccc tggtcacagt ctcgagcgct    360
agcaccagtg gtccatcgga catccagatg acccagtctc catcctccct gtctgcatct    420
gtaggagacc gtgtcacat cactgccgg gcaagtcgtc cgattgggac gacgttaagt    480
tggtaccagc agaaaccagg gaaagcccct aagctcctga tccttggaa ttcccgtttg    540

```

caaagtgggg tcccatcacg ttccagtggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 600
 atcagcagtc tgcaacctga agattttgct acgtactact gtgcgcaggc tgggacgcat 660
 cctacgacgt tcggccaagg gaccaagggtg gaaatcaaac gg 702

<210> 405

<211> 732

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 405

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggatgggt ccgccaggct 120
 ccagggaag gtccagagtg ggtctcacag atttgaata cgggtgatcg tacatactac 180
 gcagactccg tgaaggcccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatatactac 300
 ggtcgttggg agccttttga ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagcgtc 360
 agcaccgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccctgt ctgcatctgt aggagaccgt 420
 gtcaccatca ctgcccggc aagtcagagc attattaagc atttaaagt gtaccagcag 480
 aaaccaggga aagcccctaa gctcctgac tatggtgcat cccggttgca aagtggggtc 540
 ccatcacgtt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctacat cagcagctctg 600
 caacctgaag attttgctac gtactactgt caacagggga ctcggtggcc tcagacgttc 660
 ggccaaggga ccaagggtga aatcaaacgg gcggccgcag aacaaaaact catctcagaa 720
 gaggatctga at 732

<210> 406

<211> 690

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 406

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tgggatgggt ccgccaggct 120
 ccagggaag gtccagagtg ggtctcacag atttgaata cgggtgatcg tacatactac 180
 gcagactccg tgaaggcccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300
 ggctgttggg agccttttga ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagcgct 360
 agcaccgaca tccagatgac ccagtctcca tctccctgt ctgcatctgt aggagaccgt 420
 gtcacatca cttgccgggc aagtcagagc attattaagc attaaagt gtaccagcag 480
 aaaccaggga aagcccctaa gtcctgac tatggtgcat cccggtgca aagtggggtc 540
 ccatcacgtt tcagtggcag tggatctggg acagattca ctctacat cagcagtctg 600
 caacctgaag attttgtac gtactactgt caacagggga ctggtggcc tcagacgttc 660
 ggccaaggga ccaaggtgga aatcaaacgg 690

<210> 407

<211> 744

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 407

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tctgtgcag cctccggtt cactttgtt aagtattcga tgggatgggt ccgccaggct 120
 ccagggaag gtccagagt ggtctcacag attcgaata cgggtgatcg tacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg 300
 ggctgttggg agccttttga ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagcgct 360
 agcaccagtg gtccatcgga catccagatg acccagtctc catctccct gtctgcatct 420
 gtagtgacc gtgtacat cacttgccgg gcaagtcaga gcattattaa gcatttaaag 480
 tggtagcagc agaaccagg gaaagcccct aagctctga tctatggtgc atcccgttg 540
 caaagtgggg tcccatcacg ttccagtggc agtggatctg ggacagatt cactctacc 600
 atcagcagtc tgcaacctga agattttgct acgtactact gtcaacaggg ggctcggtgg 660
 cctcagacgt tcggccaagg gaccaagggt gaaatcaaac gggcgccgc agaacaaaaa 720
 ctcatctcag aaggatct gaat 744

<210> 408

<211> 702

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 408

```
gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc    60
tcctgtgcag cctccgatt cacctttgtt aagtattcga tgggatgggt ccgccaggct    120
ccagggaag gtccagagtg ggtctcacag atttgaata cgggtgatcg tacatactac    180
gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaaga cacgctgtat    240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gatataacg    300
ggtcgttggg agccttttga ctactgggtt cagggaacct tggtcaccgt ctcgagcgt    360
agcaccagtg gtccatcgga catccagatg acccagtctc catctccct gtcgtcatct    420
gtagtgacc gtgtcaccat cacttgccgg gcaagtcaga gcattattaa gcatttaaag    480
tggtaccagc agaaaccagg gaaagcccct aagctcctga tctatggtgc atcccgttg    540
caaagtgggg tccatcacg tticagtggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc    600
atcagcagtc tgcaacctga agattttgct acgtactact gtcaacaggg ggctcggtgg    660
cctcagacgt tcggccaagg gaccaagtg gaaatcaaac gg                          702
```

<210> 409

<211> 702

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 409

```
gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc    60
tcctgtgcag cctccgatt cacctttgtt aagtattcga tgggtgggtt ccgccaggct    120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttgaata ctgctgatcg tacatactac    180
gcacactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaaga cacgctgtat    240
ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatataact    300
gggcgttggg tgccttttga gtactgggtt cagggaacct tggtcaccgt ctcgagcgt    360
agcaccagtg gtccatcgga catccagatg acccagtctc catctccct gtcgtcatct    420
gtaggagacc gtgtcaccat cacttgccgg gcaagtcgtc cgattgggac gatgtaagt    480
tggtaccagc agaaaccagg gaaagcccct aagctcctga tccttgcttt tcccgtttg    540
caaagtgggg tccatcacg tticagtggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc    600
atcagcagtc tgcaacctga agattttgct acgtactact gcgcgcaggc tgggacgcat    660
cctacgacgt tcggccaagg gaccaagtg gaaatcaaac gg                          702
```

<210> 410

<211> 702

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 410

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttgaata cgggtggtca tacatactac 180

gcagactccg tgaaggcccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgtgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatatacg 300

ggtcattggg agccttttga ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagcgct 360

agcaccagtg gtccatcgga catccagatg acccagcttc catctccct gtctgcatct 420

gtaggagacc gtgtcacat cacttgccgg gcaagtcgtc cgattgggac gacgttaagt 480

tggtaccagc agaaaccagg gaaagcccct aagctcctga tcctttggaa ttcccgttg 540

caaagtgggg tcccatcacg ttctagtggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 600

atcagcagtc tgcaacctga agattttgct acgtactact gtgcgcaggc tgggacgcat 660

cctacgacgt tcggccaagg gaccaagggt gaaatcaaac gg 702

<210> 411

<211> 690

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 411

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttgaata ctgctgatcg tacatactac 180

gcacactccg tgaaggcccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgtgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatatact 300

gggcgttggg tgccttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagcgct 360

agcaccgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccctgt ctgcatctgt aggagaccgt 420

gtcacatca ctgcccgggc aagtcgtccg attgggacga tgtaagtgt gtaccagcag 480

aaaccaggga aagcccctaa gctcctgac ctgtctttt cccgtttgca aagtggggtc 540
 ccatcacgtt tcagtggcag tggatctggg acagattca ctctacccat cagcagtctg 600
 caacctgaag attttctac gtactactgc gcgcaggctg ggacgcatcc tacgacgttc 660
 ggccaaggga ccaaggtgga aatcaaacgg 690

<210> 412

<211> 732

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 412

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag attcgaata ctgctgatcg tacatactac 180
 gcacactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cagctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatatact 300
 gggcggtggg tgcttttga gtactggggt cagggaaccc tggcaccgt ctgagcgtc 360
 agcaccgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccctgt ctgcatctgt aggagaccgt 420
 gtcaccatca ctgcccggc aagtcgtccg attgggacga tgttaagtg gtaccagcag 480
 aaaccaggga aagcccctaa gctcctgac ctgtctttt cccgtttgca aagtggggtc 540
 ccatcacgtt tcagtggcag tggatctggg acagattca ctctacccat cagcagtctg 600
 caacctgaag attttctac gtactactgc gcgcaggctg ggacgcatcc tacgacgttc 660
 ggccaaggga ccaaggtgga aatcaaacgg gcggccgcag aacaaaaact catctcagaa 720
 gaggatctga at 732

<210> 413

<211> 690

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 413

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag attcgaata ctgctgatcg tacatactac 180

gcacactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatataact 300
 gggcggtggg tgccttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagcgct 360
 agcaccgaca tccagatgac ccagtctcca tctccctgt ctgcatctgt aggagaccgt 420
 gtcaccatca ctgcccgggc aagtcgtccg attgggacga tgtaagtgt gtaccagcag 480
 aaaccaggga aagcccctaa gtcctgatc ctgctttt cccgtttgca aagtggggtc 540
 ccatcacgtt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctacccat cagcagtctg 600
 caacctgaag attttctac gtactactgc gcgcaggctg ggacgcatcc tacgacgttc 660
 ggccaaggga ccaaggtgga aatcaaacgg 690

<210> 414

<211> 702

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 414

gaggtagcagc tgttgagtc tgggggaggg ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tctgtgcag cctccggatt cacctttgtt aagtattcga tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttgaata cgggtgtgca tacatactac 180
 gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaataacg 300
 ggtcattggg agccttttga ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagcgct 360
 agcaccagtg gtccatcgga catccagatg acccagtctc catctccct gtctgcatct 420
 gtaggagacc gtgtcaccat cacttgccgg gcaagtcgtc cgattgggac gatgttaagt 480
 tggtagcagc agaaccagg gaaagcccct aagctctga tcttgcttt tcccgtttg 540
 caaagtgggg tcccatcacg tticagtggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 600
 atcagcagtc tgcaacctga agattttgct acgtactact gcgcgcaggc tgggacgcat 660
 cctacgacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gg 702

<210> 415

<211> 702

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 415

```
gagggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc    60
tcctgtgcag cctccggati caccttttc aagtattcga tggggtgsgt ccgccaggct    120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttcggata ctgctgatcg tacatactac    180
gcacactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat    240
ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gatatact    300
gggcgttggg tgccttttga gtactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctgagcgt    360
agcaccagtg gtccatcgga catccagatg acccagtctc catctccct gtctgcatct    420
gtaggagacc gtgtcacat cacttgccgg gcaagtcgtc cgattgggac gatgtaagt    480
tggtaccagc agaaaccagg gaaagcccct aagctcctga tctgttttg tcccgggtg    540
caaagtgggg tcccatcacg ttccagtggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc    600
atcagcagtc tgcaacctga agattttgct acgtactact gtgcgcaggc tgggacgcat    660
cctacgacgt tcggccaagg gaccaagggtg gaaatcaaac gg                        702
```

<210> 416

<211> 324

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 416

```
gacatccaga tgaccagtc tccatctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc    60
atcacttgcc gggcaagtcg tccgattggg acgacgttaa gttggtacca gcagaaacca    120
gggaaagccc ctaagctcct gatctgggtt ggttcccggg tgcaaatggg gggtccatca    180
cgtttcagtg gcagtggtac tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct    240
gaagattttg ctacgtacta ctgtgcgcag gctgggacgc atctacgac gttcggccaa    300
gggaccaagg tggaatcaa acgg                        324
```

<210> 417

<211> 324

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 417

```
gacatccaga tgaccagtc tccatctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc    60
```

atcacttgcc gggcaagtcg tccgattggg acgacgttaa gttggtacca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatccttgg aattcccgtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 cgtttcagtg gcagtgatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg ctacgtacta ctgtgcgcag gctgggacgc atcctacgac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaatcaa acgg 324

<210> 418

<211> 324

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 418

gacatccaga tgaccagtc tccatctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtcg tccgattggg acgatgttaa gttggtacca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctgttt ggtcccgtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 cgtttcagtg gcagtgatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg ctacgtacta ctgtgcgcag gctgggacgc atcctacgac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaatcaa acgg 324

<210> 419

<211> 324

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 419

gacatccaga tgaccagtc tccatctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtcg tccgattggg acgatgttaa gttggtacca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatccttgc tttcccgtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 cgtttcagtg gcagtgatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg ctacgtacta ctgcgcgcag gctgggacgc atcctacgac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaatcaa acgg 324

<210> 420

<211> 324

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 420

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggg tctcagttat ctggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcatgtgg cgctcctcgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtgc gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtgctcag ggtgcggcgt tgcctaggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 421

<211> 324

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 421

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggg tctcagttat ctggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcatgtgg cgctcctcgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtgc gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtgctcag ggttgaggc atcctaagac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 422

<211> 324

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 422

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggg tctcagttat ctggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcatgtgg cgctcctcgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtgc gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtgctcag ggtcttatga agcctatgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 423

<211> 324

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 423

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtc gagcattatt aagcatttaa agtggtagca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatcccggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag ggggctcggg ggcctcagac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaatcaa acgg 324

<210> 424

<211> 381

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 424

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggagt taacgttagc catgactcta tgacctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtatcagcc attcgggggc ctaacggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attattgcgc gagtggggct 300

aggcatgcgg atacggagcg gcctccgtcg cagcagacca tgccgttttg gggtcaggga 360

accctgggtca ccgtctcgag c 381

<210> 425

<211> 360

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 425

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttaat aggtatagta tggggtggct ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacgg attgattctt atggctgtgg tacatactac 180
 gaagaccccc tgaaggcccg gttcagcatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctcgc tgccgaggac accgccgtat attactgtgc gaaaatttct 300
 cagtttgggt caaatgcgtt tgactactgg ggtcagggaa cccaggtcac cgtctcgagc 360

<210> 426

<211> 324

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 426

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtatattcat acgagtgtac agtggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaaactcct gatctatggg tcgtccaggt tgcatagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag aatcattata gtccttttac gtacggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 427

<211> 324

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 427

gatatccaga tgacgcagtc tccgagctct ctgccagcga gcgttgccga ccgtgtgacc 60

atcacttgcc gcgcttctcg tccgatcggt accatgctgt ctggtacca gcagaaacca 120

ggcaaagccc cgaactcct gatcctgttc ggttctcgcc tgcagtctgg tgtaccgagc 180

cgtttcagcg gttctgtag cggcaccgac ttaccctca cgatctctag cctgcagcca 240

gaggatttcg cgacctatta ctgtgctcag gcgggtaccc acccgactac cttcggccag 300

ggtacgaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 428

<211> 705

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 428

```
gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgtctc    60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttaat aggtatagta tggggtggct ccgccaggct    120
ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcacgg attgattctt atggtcgtgg tacatactac    180
gaagaccccc tgaagggccg gttcagcatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat    240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgccgtat attactgtgc gaaaatttct    300
cagtttgggt caaatgcgtt tgactactgg ggtcaggga cccagggtcac cgtctcgagc    360
gctagcacca gtgtgccatc ggacatccag atgaccagct ctccatcctc cctgtctgca    420
tctgtaggag accgtgtcac catcacttgc cgggcaagtc gtccgattgg gacgatgtta    480
agttggtacc agcagaaacc agggaaagcc cctaagctcc tgatcttgtt tggttcccgg    540
ttgcaaaagt ggggtcccac acgtttcagt ggagtggtat ctgggacaga ttctactctc    600
accatcagca gtctgcaacc tgaagatttt gctacgtact actgtgcgca ggctgggacg    660
catcctacga cgttcggcca agggaccaag gtggaaatca aacgg                      705
```

<210> 429

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 429

```
caggaaacag ctatgacct g                      21
```

<210> 430

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 430

```
ttgtaaacg acggccagtg                      20
```

<210> 431

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 431
 ttcaggctgc gcaactgttg 20

<210> 432
 <211> 22
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 432
 cgccaagctt gcatgcaaat tc 22

<210> 433
 <211> 57
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 433
 cctgtgcagc ctccggattc accttggta agtattcgat ggggtgggtc cgccagg 57

<210> 434
 <211> 95
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 434
 tccagggaag ggtctagagt ggtctcaca gatttcgaat acgggtgatc gtacatacta 60
 cgcagactcc gtgaagggcc gggtcacat ctccc 95

<210> 435
 <211> 81
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 435
 gaggacaccg cggtatatta ctgtgcgata tatacgggtc gttgggagcc ttttgactac 60
 tggggtcagg gaaccctggt c 81

<210> 436
 <211> 26
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 436

aaaggtgaat ccggaggctg cacagg 26

<210> 437

<211> 28

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 437

tgagaccac tctagaccct tccctgga 28

<210> 438

<211> 27

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 438

cgcacagtaa tataccgcgg tgcctc 27

<210> 439

<211> 37

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 439

tcaagcgcta gcaccgacat ccagatgacc cagtctc 37

<210> 440

<211> 102

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 440

ggaattccat atgaataacc tgctgccgac cgctgctgct ggtctgctgc tcctcgctgc 60

ccagccggcg atggccgagg tgcagctgtt ggagtctggg gg 102

<210> 441

<211> 39

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 441

catctggatg tcggtgctag cgcttgagac ggtgaccag 39

<210> 442

<211> 58

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 442

ggttaaccgc ggccgcgaat tcggatccct cgagtcatta ccgtttgatt tccacctt 58

<210> 443

<211> 100

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 443

ggaattccat atgaaatacc tgctgccgac cgctgctgct ggtctgctgc tcctcgctgc 60

ccagccggcg atggccgaca tccagatgac ccagagccca 100

<210> 444

<211> 38

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 444

aaacgtgcta gcaccgatat ccagatgacg cagtctcc 38

<210> 445

<211> 34

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 445

ggatatcggt gctagcacgt ttaatctcca cttt 34

<210> 446
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Происходящая из человеческой зародышевой последовательности

<400> 446
 catctggatg tcggtgctag cgctcgagac ggt 33

<210> 447
 <211> 15
 <212> ППТ
 <213> Homo sapien

<400> 447
 Asn Ser Ile Cys Cys Thr Lys Cys His Lys Gly Thr Tyr Leu Tyr
 1 5 10 15

<210> 448
 <211> 14
 <212> ППТ
 <213> Homo sapien

<400> 448
 Asn Ser Ile Cys Cys Thr Lys Cys His Lys Gly Thr Tyr Leu
 1 5 10

<210> 449
 <211> 15
 <212> ППТ
 <213> Homo sapien

<400> 449
 Cys Arg Lys Asn Gln Tyr Arg His Tyr Trp Ser Glu Asn Leu Phe
 1 5 10 15

<210> 450
 <211> 15
 <212> ППТ
 <213> Homo sapien

<400> 450
 Asn Gln Tyr Arg His Tyr Trp Ser Glu Asn Leu Phe Gln Cys Phe
 1 5 10 15

<210> 451
 <211> 7
 <212> ППТ
 <213> Homo sapien

<400> 451
 Ala Ser Thr Ser Gly Pro Ser
 1 5

<210> 452
 <211> 17
 <212> ППТ
 <213> Homo sapien

<400> 452
 Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 1 5 10 15

Ser

