

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **030437**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2018.08.31

(51) Int. Cl. **C07K 16/28 (2006.01)**

(21) Номер заявки
201370081

(22) Дата подачи заявки
2011.09.26

(54) АНТИТЕЛА К CD48 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) **61/386,746; 61/475,280; 61/515,490**

(32) **2010.09.27; 2011.04.14; 2011.08.05**

(33) **US**

(43) **2013.12.30**

(86) **PCT/US2011/053193**

(87) **WO 2012/047567 2012.04.12**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**РЕГЕНЕРОН ФАРМАСЬЮТИКАЛС,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Классон Брендан Дж., Костик Ана,
Дуан Цзянбао (US)**

(74) Представитель:
**Дементьев В.Н., Клокин В.А.,
Христофоров А.А., Лыу Т.Н., Угрюмов
В.М., Глухарёва А.О., Гизатуллина
Е.М., Карпенко О.Ю., Строкова О.В.
(RU)**

(56) ABADIA-MOLINA ET AL.: "CD48 Controls T-Cell and Antigen-Presenting Cell Functions in Experimental Colitis", GASTROENTEROLOGY, ELSEVIER, PHILADELPHIA, PA, vol. 130, no. 2, 1 February 2006 (2006-02-01), pages 424-434, XP005284545, ISSN: 0016-5085, DOI: 10.1053/J.GASTRO.2005.12.009, the whole document
US-A1-2007212353

QIN LIHUI ET AL.: "Anti-CD2 receptor and anti-CD2 ligand (CD48) antibodies synergize to prolong allograft survival", JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, vol. 179, no. 1, 1994, pages 341-346, XP002665957, ISSN: 0022-1007, the whole document

(57) Изобретение предусматривает антитела, которые связываются с CD48, и способ их применения. Согласно некоторым вариантам изобретения антитела являются полностью человеческими антителами, которые связываются с человеческим CD48. Согласно некоторым вариантам антитела по настоящему изобретению блокируют связывание CD48 с одним или более CD48 рецептором. Антитела по изобретению применимы, среди прочего, для лечения заболеваний и нарушений, ассоциированных с одной или более биологических активностей CD48, включая лечение аллергических состояний и других воспалительных состояний.

B1**030437****030437****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к антителам и их антиген-связывающим фрагментам, специфическим к человеческому CD48.

Сведения о предшествующем уровне техники

CD48 является ГФИ (GPI)-заякоренным белком, который существует как в мембраносвязанной, так и в растворимой форме. CD48 представляет собой высокоаффинный лиганд к 2B4 и низкоаффинный лиганд к CD2. В научной литературе CD48 также имеет обозначения "TCT.1" (Mami-Chouaib et al., J. Exp. Med. 172: 1071-1082 (1990)), "B-LAST 1" (Thorley-Lawson et al., Cell 30: 415-425 (1982)) и SLAMF2 (Detre et al., Semin. Immunopathol. 32:157-171 (2010)). Было показано, что взаимодействие между CD48 и 2B4 вызывает активацию NK клеток. Было также показано, что CD48 стимулирует активацию Т-клеток *in vitro*, а у мышей, нокаутированных по CD48, наблюдался пониженный пролиферативный ответ Т-клеток.

Некоторые научные данные говорят об участии CD48 в прогрессировании астмы и в воспалительных заболеваниях кишечника (IBD). Например, было показано, что CD48 активируется при экспериментальной астме (например, на моделях индуцированной овальбумином и *Aspergillus* аллергического эозинофильного воспаления дыхательных путей). См., например, Munitz et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 175: 911-918 (2007). Более того, мыши, нокаутированные по CD48, не болели воспалительным колитом при изучении на модели адаптивного переноса IBD. Далее было показано, что CD48 антагонизм оказывал благотворное действие на ранее установленный колит.

О применении антагонистов CD48 для терапевтических целей говорится в патентной заявке США 2007/0212353 и в Международной патентной заявке WO 97/35614. Тем не менее в уровне техники остаётся необходимость в новых CD48-модулирующих агентах, включая антитела против CD48, которые можно применять для лечения заболеваний и состояний, опосредованных CD48.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение предусматривает антитела, которые связывают человеческий CD48. Антитела по изобретению применимы, среди прочего, для ингибирования CD48-опосредованной передачи сигнала и для лечения заболеваний и нарушений, вызванных или связанных с активностью или передачей сигнала CD48.

Антитела по настоящему изобретению блокируют взаимодействие между CD48 и рецептором CD48 (например, 2B4 и/или CD2) и/или ингибируют активацию первичных человеческих мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC). Согласно некоторым вариантам антитела по изобретению связывают эпитоп в первом иммуноглобулиновом домене человеческого CD48.

Антитела по изобретению могут быть полноразмерными (например, IgG1 или IgG4 антитело) или могут содержать только антигенсвязывающий участок (например, фрагмент Fab, F(ab')₂ или scFv), и могут быть модифицированы с целью воздействовать на функциональность, например, с целью исключения остаточных эффекторных функций (Reddy et al., 2000, J. Immunol. 164: 1925-1933).

Настоящее изобретение предусматривает антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела, содержащие вариабельную область тяжёлой цепи (HCVR), имеющую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 2, 18, 34, 50, 66, 82, 98, 114, 130, 162, 178, 192, 208, 212, 228, 232, 248, 252, 268, 272, 288, 292, 308, 312, 328, 332, 348, 352 и 368, или последовательность, по существу аналогичную ей, степень идентичности которой составляет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%.

Настоящее изобретение предусматривает антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела, содержащие вариабельную область лёгкой цепи (LCVR), имеющую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 10, 26, 42, 58, 74, 90, 106, 122, 138, 146, 154, 170, 180, 182, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 372 и 380, или по существу аналогичную ей последовательность, степень идентичности которой составляет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%.

Настоящее изобретение предусматривает антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела, содержащие пару последовательностей HCVR и LCVR (HCVR/LCVR), выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 2/10, 18/26, 34/42, 50/58, 66/74, 82/90, 98/106, 114/122, 130/138, 162/170, 178/180, 162/182, 178/190, 192/200, 208/210, 212/220, 228/230, 232/240, 248/250, 252/260, 268/270, 272/280, 288/290, 292/300, 308/310, 312/320, 328/330, 332/340, 348/350, 352/360, 368/370, 352/372 и 368/380.

Настоящее изобретение предусматривает антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела, содержащие домен CDR3 тяжёлой цепи (HCDR3), имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 8, 24, 40, 56, 72, 88, 104, 120, 136, 168, 198, 218, 238, 258, 278, 298, 318, 338 и 358, или последовательность, по существу аналогичную ей, степень идентичности которой составляет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%; и домен CDR3 лёгкой цепи (LCDR3), имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 16, 32, 48, 64, 80, 96, 112, 128, 144, 152, 160, 176, 188, 206, 226, 246, 266, 286, 306, 326, 346, 366 и 378, или по существу аналогичную ей последовательность, степень идентичности которой составляет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%.

Согласно некоторым вариантам антитело или антигенсвязывающий участок антитела содержит пару аминокислотных последовательностей HCDR3/LCDR3, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 8/16, 24/32, 40/48, 56/64, 72/80, 88/96, 104/112, 120/128, 136/144, 168/176, 168/188, 198/206, 218/226, 238/246, 258/266, 278/286, 298/306, 318/326, 338/346, 358/366 и 358/378.

Настоящее изобретение предусматривает также антитело или его фрагмент, включающий далее домен CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 4, 20, 36, 52, 68, 84, 100, 116, 132, 164, 194, 214, 234, 254, 274, 294, 314, 334 и 354, или последовательность, по существу аналогичную ей, степень идентичности которой составляет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%; домен CDR2 тяжелой цепи (HCDR2), имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 6, 22, 38, 54, 70, 86, 102, 118, 134, 166, 196, 216, 236, 256, 276, 296, 316, 336 и 356, или последовательность, по существу аналогичную ей, степень идентичности которой составляет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%; домен CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 12, 28, 44, 60, 76, 92, 108, 124, 140, 148, 156, 172, 184, 202, 222, 242, 262, 282, 302, 322, 342, 362 и 374, или по существу аналогичную ей последовательность, степень идентичности которой составляет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%; и домен CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 14, 30, 46, 62, 78, 94, 110, 126, 142, 150, 158, 174, 186, 204, 224, 244, 264, 284, 304, 324, 344, 364 и 376, или последовательность, по существу, аналогичную ей, степень идентичности которой составляет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%.

Некоторые неограничивающие типичные антитела и антигенсвязывающие фрагменты по изобретению содержат домены HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, соответственно, имеющие аминокислотные последовательности, выбранные из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 4-6-8-12-14-16 (например, H2M1707N); 20-22-24-28-30-32 (например, H2M1709N); 36-38-40-44-46-48 (например, H2M1710N); 52-54-56-60-62-64 (например, H2M1712N); 68-70-72-76-78-80 (например, H2M1713N); 84-86-88-92-94-96 (например, H2M1763N); 100-102-104-108-110-112 (например, H2M1764N); 116-118-120-124-126-128 (например, H2M1811N); 132-134-136-140-142-144 (например, H2M1766N); 164-166-168-172-174-176 (например, H4H1769N-a); 164-166-168-184-186-188 (например, H4H1769N-b); 194-196-198-202-204-206 (например, H4H1770N); 214-216-218-222-224-226 (например, H4H1771N); 234-236-238-242-244-246 (например, H4H1772N); 254-256-258-262-264-266 (например, H4H1774N); 274-276-278-282-284-286 (например, H4H1775N); 294-296-298-302-304-306 (например, H4H1778N); 314-316-318-322-324-326 (например, H4H1779N); 334-336-338-342-344-346 (например, H4H1781N); 354-356-358-362-364-366 (например, H4H1789Na и Pa); и 354-356-358-374-376-378 (например, H4H1789Nb и Pb).

Настоящее изобретение включает также антитела, или их антигенсвязывающие фрагменты, которые содержат домены HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, соответственно, имеющие следующие аминокислотные последовательности: HCDR1 = GFTFSNYG (SEQ ID NO: 254); HCDR2 = IWYDDSXX, где X обозначает S или N (SEQ ID NO: 381); HCDR3 = ARDRWTYSHXFEY, где X обозначает Y или F (SEQ ID NO: 382); LCDR1 = QXISSW, где X обозначает D или G (SEQ ID NO: 383); LCDR2 = AAS (SEQ ID NO: 264); и LCDR3 = QQANSFPRT (SEQ ID NO: 266). Неограничивающие типичные антитела по изобретению, которые имеют такие характеристики последовательностей, включают H4H1774N, H4H1775N, H4H1778N, H4H1779N и H4H1781N.

В родственных вариантах изобретение включает антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела, которые специфически связывают CD48, причём антитело или фрагмент включают домены CDR тяжелой и легкой цепей, содержащиеся в аминокислотных последовательностях тяжелой и легкой цепей, выбранные из группы, состоящей SEQ ID NO: 2/10, 18/26, 34/42, 50/58, 66/74, 82/90, 98/106, 114/122, 130/138, 162/170, 178/180, 162/182, 178/190, 192/200, 208/210, 212/220, 228/230, 232/240, 248/250, 252/260, 268/270, 272/280, 288/290, 292/300, 308/310, 312/320, 328/330, 332/340, 348/350, 352/360, 368/370, 352/372 и 368/380. Методы и приёмы для идентификации CDR в пределах аминокислотных последовательностей HCVR и LCVR общеизвестны в данной области техники и могут применяться для идентификации CDR в пределах аминокислотных последовательностей HCVR и/или LCVR, раскрываемых в настоящей заявке. Типичные правила, которые можно использовать для идентификации границ CDR, включают, например, номенклатуру Kabat, номенклатуру Chothia и номенклатуру AbM. В общих чертах, номенклатура Kabat основана на вариативности последовательностей, номенклатура Chothia основана на определении положения структурных петель, а номенклатура AbM представляет собой компромисс между подходами Kabat и Chothia. См., например, Kabat, "Sequences of Proteins of Immunological Interest," National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991); Al-Lazikani et al., J. Mol. Biol. 273:927-948 (1997) и Martin et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 56:9268-9272 (1989). Также является доступной общая база данных для идентификации CDR последовательностей антитела.

В другом аспекте изобретение предусматривает молекулы нуклеиновых кислот, кодирующих антитела против CD48 или их фрагменты. Рекombинантные экспрессирующие векторы, несущие нуклеиновые

кислоты по изобретению, и клетки-хозяева, в которые включены такие векторы, также охватываются изобретением, как и методы получения антител путём культивирования клеток-хозяев в условиях, способствующих продуцированию антител, и методы выделения полученных антител.

Согласно одному варианту изобретение предусматривает антитело или его фрагмент, содержащие последовательность HCVR, кодированную нуклеотидной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, 17, 33, 49, 65, 81, 97, 113, 129, 161, 177, 191, 207, 211, 227, 231, 247, 251, 267, 271, 287, 291, 307, 311, 327, 331, 347, 351 и 367, или по существу идентичной ей последовательностью, степень гомологии которой составляет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%.

Настоящее изобретение предусматривает также антитело или его фрагмент, содержащие последовательность LCVR, кодированную нуклеотидной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 9, 25, 41, 57, 73, 89, 105, 121, 137, 145, 153, 169, 179, 181, 189, 199, 209, 219, 229, 239, 249, 259, 269, 279, 289, 299, 309, 319, 329, 339, 349, 359, 369, 371 и 379 или, по существу, идентичной ей последовательностью, степень гомологии которой составляет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%.

Настоящее изобретение предусматривает также антитело или его фрагмент, содержащие домен HCDR3, кодированный нуклеотидной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 7, 23, 39, 55, 71, 87, 103, 119, 135, 167, 197, 217, 237, 257, 277, 297, 317, 337 и 357, или, по существу, идентичной ей последовательностью, степень гомологии которой составляет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%; и домен LCDR3, кодированный нуклеотидной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 15, 31, 47, 63, 79, 95, 111, 127, 143, 151, 159, 175, 187, 205, 225, 245, 265, 285, 305, 325, 345, 365, and 377, или, по существу, идентичной ей последовательностью, степень гомологии которой составляет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%.

Настоящее изобретение предусматривает также антитело или его фрагмент, которые дополнительно содержат домен HCDR1, кодированный нуклеотидной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3, 19, 35, 51, 67, 83, 99, 115, 131, 163, 193, 213, 233, 253, 273, 293, 313, 333 и 353 или по существу идентичной ей последовательностью, степень гомологии которой составляет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%; домен HCDR2, кодированный нуклеотидной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 5, 21, 37, 53, 69, 85, 101, 117, 133, 165, 195, 215, 235, 255, 275, 295, 315, 335 и 355 или, по существу, идентичной ей последовательностью, степень гомологии которой составляет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%; домен LCDR1, кодированный нуклеотидной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 11, 27, 43, 59, 75, 91, 107, 123, 139, 147, 155, 171, 183, 201, 221, 241, 261, 281, 301, 321, 341, 361 и 373 или, по существу, идентичной ей последовательностью, степень гомологии которой составляет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%; и домен LCDR2, кодированный нуклеотидной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 13, 29, 45, 61, 77, 93, 109, 125, 141, 149, 157, 173, 185, 203, 223, 243, 263, 283, 303, 323, 343, 363 и 375, или, по существу, идентичной ей последовательностью, степень гомологии которой составляет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%.

Согласно некоторым вариантам антитело, или его фрагмент, содержит последовательности CDR тяжёлой и лёгкой цепей, кодированные нуклеотидными последовательностями SEQ ID NO: SEQ ID NO: 1 и 9 (например, H2M1707N), 17 и 25 (например, H2M1709N), 33 и 41 (например, H2M1710N), 49 и 57 (например, H2M1712N), 65 и 73 (например, H2M1713N), 81 и 89 (например, H2M1763N), 97 и 105 (например, H2M1764N), 113 и 121 (например, H2M1811N), 129 и 137 (например, H2M1766N), 161 и 169 (например, H4H1769N-a), 177 и 179 (например, H4H1769P-a), 161 и 181 (например, H4H1769N-b), 177 и 189 (например, H4H1769P-b), 191 и 199 (например, H4H1770N), 207 и 209 (например, H4H1770P), 211 и 219 (например, H4H1771N), 227 и 229 (например, H4H1771P), 231 и 239 (например, H4H1772N), 247 и 249 (например, H4H1772P), 251 и 259 (например, H4H1774N), 267 и 269 (например, H4H1774P), 271 и 279 (например, H4H1775N), 287 и 289 (например, H4H1775P), 291 и 299 (например, H4H1778N), 307 и 309 (например, H4H1778P), 311 и 319 (например, H4H1779N), 327 и 329 (например, H4H1779P), 331 и 339 (например, H4H1781N), 347 и 349 (например, H4H1781P), 351 и 359 (например, H4H1789Na), 367 и 369 (например, H4H1789Pa), 351 и 371 (например, H4H1789Nb) или 367 и 379 (например, H4H1789Pb).

Настоящее изобретение включает антитела против CD48, имеющие модифицированный паттерн гликозилирования. Для некоторых вариантов применения может быть пригодной модификация с целью удаления сайтов гликозилирования, или, например, в олигосахаридной цепи у антитела отсутствует фрагмент фукозы для того, чтобы повысить функцию антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC) (см. Shield et al. (2002) JBC 277: 26733). Для другого применения можно осуществить модификацию галактозилирования, чтобы изменить комплемент-зависимую цитотоксичность (CDC).

Согласно другому аспекту изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую рекомбинантное человеческое антитело или его фрагмент, специфически связывающие CD48, и

фармацевтически приемлемый носитель. Согласно близкому аспекту изобретение включает композицию, которая представляет собой комбинацию ингибитора CD48 и второго терапевтического агента. Согласно одному варианту ингибитор CD48 представляет собой антитело или его фрагмент. Согласно одному варианту изобретения второй терапевтический агент представляет собой агент, который может предпочтительно связываться с ингибитором CD48. Типичные агенты, которые могут предпочтительно связываться с ингибитором CD48, включают, но без ограничения, другие агенты, которые ингибируют CD48 активность (включая другие антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, пептидные ингибиторы, низкомолекулярные антагонисты и т.д.) и/или агенты, которые препятствуют передаче сигнала CD48 в обратном или прямом направлении (upstream или downstream).

Согласно ещё одному аспекту изобретение предусматривает методы ингибирования CD48 активности с помощью антитела против CD48 или антигенсвязывающего участка антитела по изобретению, причём терапевтические методы включают введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела по изобретению. Поддающееся терапии нарушение представляет собой любое заболевание или состояние, которое улучшается, интенсивность которого уменьшается, которое ингибируется или предупреждается в результате подавления, ингибирования или снижения CD48 активности. Антитело против CD48 или фрагмент антитела по изобретению может блокировать взаимодействие между CD48 и рецептором CD48 (например, 2B4 и/или CD2) или иным образом ингибировать процесс передачи сигнала CD48.

Настоящее изобретение включает также применение антитела против CD48 или антигенсвязывающего участка антитела по изобретению для получения лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, связанного с или вызванного CD48 активностью у пациента.

Другие варианты изобретения станут очевидными из приведённого ниже подробного описания.

Краткое описание фигур

Фиг. 1 - линейное изображение человеческого CD48 полипептида (SEQ ID NO: 384). Участок, представленный аминокислотами 1- 26, обозначает сигнальную последовательность; Участок, представленный аминокислотами 29- 127, обозначает Ig Домен 1; участок, представленный аминокислотами 132-212, обозначает Ig Домен 2. Области SEQ ID NO:384, соответствующие аминокислотам 60-68 (YTFDQKIVE) и 107-125 (YIMRVLKKTGNEQEWIKL), представляют собой эпитоп, детерминированный для типичного антитела, обозначенного H4H1789Pa (см. пример 4).

Фиг. 2 - графические изображения эффекта лечения антителом против CD48 на мышинной модели гомологичной болезни (трансплантат против хозяина). (см. пример 9). На панели А показана потеря в весе, наблюдаемая у пролеченных и контрольных животных; на панели В показан процент выживаемости пролеченных и контрольных животных. На обеих панелях (●) обозначает отсутствие обработки; (▲) обозначает обработку hIgG4 изотипным контролем и (■) обозначает обработку типичным антителом против CD48 H4H1789Pa.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

До того, как представить описание настоящего изобретения, следует уяснить, что данное изобретение не ограничивается конкретными описанными методами и экспериментальными условиями, поскольку такие методы и условия могут меняться. Следует также понимать, что употребляемая в данной заявке терминология предназначена только для описания конкретных вариантов изобретения и не претендует на ограничение, так как объём настоящего изобретения ограничен только прилагаемой формулой изобретения.

Если не указано иначе, все технические и научные термины, применяемые в данном описании, имеют то же значение, которое обычно понимает специалист в области техники, к которой относится данное изобретение. Применяемый в данной заявке термин "около" по отношению к конкретному приведённому числовому значению означает, что это значение может отличаться не более чем на 1% от приведённого значения. Например, выражение по данному описанию "около 100" включает 99 и 101 и все значения между ними (например, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4 и т.д.).

Хотя при практическом применении или испытании настоящего изобретения могут применяться любые методы и материалы, аналогичные или эквивалентные методам и материалам, приведённым в данном описании, ниже представлены предпочтительные методы и материалы.

Определения

Выражения "CD48" и "фрагмент CD48" по данному описанию относятся к человеческому белку CD48 или фрагменту, если конкретно не указано, что он не является не человеческим, а относится к другому виду (например, "мышинный CD48," "фрагмент мышинового CD48," "обезьяний CD48," "фрагмент обезьяньего CD48" и т.д.). Человеческий CD48 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 384. Аминокислотные последовательности молекул CD48 видов, отличных от человека (например, мыши, обезьяны, кролика, собаки, свиньи и т.д.) имеются в общедоступных источниках, таких как GenBank (например, GenBank номера доступа BAE96326.1 (мыши); DAA31966.1 (бычий); EDL94663.1 (крысы); и т.д.).

Термин "рецептор CD48," применяемый в настоящей заявке, обозначает белок, с которым взаимодействует человеческий CD48 для передачи биологического сигнала in vivo. Термин "рецептор CD48"

включает человеческий 2B4 и человеческий CD2. Термин "человеческий 2B4," применяемый в настоящей заявке, означает белок, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 390, или её участок, способный взаимодействовать с CD48. Термин "человеческий CD2", применяемый в настоящей заявке, означает белок, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 392, или её участок, способный взаимодействовать с CD48.

Предполагается, что термин "антитело" по настоящему описанию относится к молекулам иммуноглобулина, содержащим четыре полипептидных цепи, две тяжёлых (H) цепи и две лёгких (L) цепи, связанных между собой дисульфидными связями, а также их мультимеры (например, IgM). Каждая тяжёлая цепь содержит вариабельную область тяжёлой цепи (обозначаемую в настоящей заявке сокращением HCVR или V_H) и

константную область тяжёлой цепи. Константная область тяжёлой цепи содержит три домена, C_{H1} , C_{H2} и C_{H3} . Каждая лёгкая цепь содержит вариабельную область лёгкой цепи (обозначаемую в настоящей заявке сокращением LCVR или V_L) и константную область лёгкой цепи. Константная область лёгкой цепи содержит один домен (C_L1). Области V_H и V_L можно далее подразделять на области (домены) гипервариабельности, называемые областями (доменами), определяющими комплементарность (CDR), вперемежку с более консервативными областями, называемыми каркасными областями (FR). Каждая область V_H и V_L состоит из трёх CDR и четырёх FRs, расположенных от аминоконца к карбоксиконцу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Согласно различным вариантам изобретения FRs антитела против CD48 (или его антигенсвязывающего участка) могут быть идентичны последовательностям зародышевой линии человека или могут быть естественно или искусственно модифицированными. Аминокислотную консенсусную последовательность можно определить совместным анализом одной или более областей CDR.

Термин "антитело" по настоящему описанию включает также антигенсвязывающие фрагменты молекул полного антитела. Термины "антигенсвязывающий участок" антитела, "антигенсвязывающий фрагмент" антитела и т.п. по настоящему описанию включают любой природный, получаемый ферментативным путём, синтетический или генно-инженерный полипептид или гликопротеин, который специфически связывается с антигеном с образованием комплекса. Антигенсвязывающие фрагменты антитела можно получать из молекул полного антитела любыми подходящими стандартными методами, такими как протеолитическое расщепление или методами рекомбинантных ДНК, которые включают обработку и экспрессию ДНК, кодирующей вариабельный и, возможно, константный домены антитела. Такая ДНК известна и/или её легко получить, например, из коммерческих источников, библиотек ДНК (включая, например, фаговые библиотеки антител) или её можно синтезировать. ДНК можно секвенировать и изучать химическими методами или методами молекулярной биологии, например, расположить один или более вариабельных и/или константных доменов в подходящей конфигурации или ввести кодоны, создать цистеиновые остатки, модифицировать, добавить или удалить аминокислоты и т.д.

Неограничивающие примеры антигенсвязывающих фрагментов включают: (i) фрагменты Fab; (ii) фрагменты F(ab')₂; (iii) фрагменты Fd; (iv) фрагменты Fv; (v) одноцепочечные молекулы Fv (scFv); (vi) фрагменты dAb; и (vii) минимальные распознающие компоненты, состоящие из аминокислотных остатков, имитирующих гипервариабельную область антитела (например, выделенную область, определяющую комплементарность (CDR), такую как CDR3 пептид), или заторможенный пептид FR3-CDR3-FR4. Другие генно-инженерные молекулы, такие как домен-специфические антитела, однодоменные антитела, антитела с deletированным доменом, химерные антитела, CDR-привитые антитела, диатела, триатела, татратела, миниантитела, наноантитела (например, одновалентные наноантитела, двухвалентные наноантитела и т.д.), малые модульные иммунофармацевтические белки (SMIPs) и вариабельные домены Ig-NAR (нового рецептора антигенов) акулы также охватываются выражением "антигенсвязывающий фрагмент" по настоящему описанию.

Антигенсвязывающий фрагмент антитела, как правило, содержит по меньшей мере один вариабельный домен. Вариабельный домен может быть любого размера и аминокислотного состава и обычно содержит по меньшей мере одну область CDR, которая прилегает к или находится в рамке считывания с одной или более каркасной последовательностью. В антигенсвязывающих фрагментах, имеющих V_H домен, ассоциированный с V_L доменом, V_H и V_L домены могут быть расположены друг относительно друга в любом подходящем порядке. Например, вариабельная область может быть димерной и содержать димеры V_H - V_H , V_H - V_L or V_L - V_L . Или же, антигенсвязывающий фрагмент антитела может содержать мономерный домен V_H или V_L .

Согласно некоторым вариантам изобретения антигенсвязывающий фрагмент антитела может содержать по меньшей мере один вариабельный домен, связанный ковалентной связью по меньшей мере с одним константным доменом. Неограничивающие типичные конфигурации вариабельных и константных доменов, которые могут находиться в антигенсвязывающем фрагменте антитела, включают: (i) V_H - C_{H1} ; (ii) V_H - C_{H2} ; (iii) V_H - C_{H3} ; (iv) V_H - C_{H1} - C_{H2} ; (v) V_H - C_{H1} - C_{H2} - C_{H3} ; (vi) V_H - C_{H2} - C_{H3} ; (vii) V_H - C_L ; (viii) V_L - C_{H1} ; (ix) V_L - C_{H2} ; (x) V_L - C_{H3} ; (xi) V_L - C_{H1} - C_{H2} ; (xii) V_L - C_{H1} - C_{H2} - C_{H3} ; (xiii) V_L - C_{H2} - C_{H3} ; и (xiv) V_L - C_L . В любой конфигурации вариабельного и константного доменов, включая типичные конфигурации, перечисленные выше, вариабельные и константные домены могут быть либо непосредственно связаны друг с другом,

либо могут связываться с помощью полной или частичной шарнирной или линкерной области. Шарнирная область может состоять по меньшей мере из 2 (например, из 5, 10, 15, 20, 40, 60 или более) аминокислот, которые в результате обеспечивают гибкую или полугибкую связь между соседними переменными и/или константными доменами в одной полипептидной молекуле. Кроме того, антигенсвязывающий фрагмент антитела по настоящему изобретению может содержать гомодимер или гетеродимер (или другой мультимер) любых конфигураций переменного и константного доменов, перечисленных выше, связанных нековалентными связями друг с другом и/или с одним или более мономерным V_H или V_L доменом (например, дисульфидной(ыми) связью (связями)).

Как и в случае молекул полных антител антигенсвязывающие фрагменты могут быть моноспецифическими или мультиспецифическими (например, биспецифическими). Мультиспецифический антигенсвязывающий фрагмент антитела обычно содержит по меньшей мере два различных переменных домена, причём каждый переменный домен способен специфически связываться с отдельным антигеном или с различными эпитопами на одном и том же антигене. Любой формат мультиспецифического антитела, включая типичные форматы биспецифического антитела по настоящему изобретению, можно адаптировать для применения в контексте антигенсвязывающего фрагмента антитела по настоящему изобретению, используя стандартные методы, имеющиеся в данной области техники.

Антитела по настоящему изобретению могут действовать по механизму комплемент-зависимой цитотоксичности (CDC) или антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (ADCC). "Комплемент-зависимая цитотоксичность" (CDC, КЗЦ) относится к лизису антиген-экспрессирующих клеток антителом по изобретению в присутствии комплемента. "Антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность" (ADCC, АЗКЦ) относится к клеточно-опосредованной реакции, в которой неспецифические цитотоксические клетки, экспрессирующие Fc рецепторы (FcRs) (например, естественные киллерные (NK) клетки, нейтрофилы и макрофаги), узнают связанное антитело на клетке-мишени и тем самым вызывают лизис клетки-мишени. CDC и ADCC можно количественно определять хорошо известными в области техники и доступными методами анализа. (См., например, патенты США 5500362 и 5821337, и Clynes et al. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 95: 652-656). Константная область антитела играет важную роль в способности антитела фиксировать комплемент и опосредовать клеточно-зависимую цитотоксичность. Поэтому изотип антитела можно выбирать, исходя из того, нужно ли, чтобы антитело опосредовало цитотоксичность.

Предполагается, что термин "человеческое антитело", "антитело человека" по данному описанию включает антитела, имеющие переменные и константные области из последовательностей иммуноглобулина из зародышевой линии человека. Человеческие антитела по изобретению могут включать аминокислотные остатки, не кодированные последовательностями иммуноглобулина зародышевой линии человека (например, имеющие мутации, введенные случайным или сайт-специфическим мутагенезом *in vitro* или с помощью соматической мутации *in vivo*), например, в CDR и, в частности, в CDR3. Однако, не предполагается, что термин "человеческое антитело" по данному описанию включает антитела, в которых последовательности CDR из зародышевой линии млекопитающего другого вида, такого как мышь, привиты к человеческим каркасным последовательностям.

Предполагается, что термин "рекомбинантное человеческое антитело" по данному описанию включает все человеческие антитела, которые получены, экспрессированы, созданы или выделены методами рекомбинантной ДНК, такие как антитела, экспрессированные с применением рекомбинантного экспрессирующего вектора, трансфецированного в клетку-хозяина (подробнее описанного ниже), антитела, выделенные из комбинаторной библиотеки человеческих антител (подробнее описанной ниже), антитела, выделенные из организма животного (например, мыши), трансгенного по генам иммуноглобулина человека (см., например, Taylor et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295), или антитела, полученные, экспрессированные, созданные или выделенные любым другим способом, который включает сплайсинг последовательностей генов иммуноглобулина человека с последовательностями других ДНК. Такие рекомбинантные человеческие антитела имеют переменные и константные области из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Однако, согласно некоторым вариантам такие рекомбинантные человеческие антитела претерпевают *in vitro* мутагенез (или, когда используют животное, трансгенное по последовательностям человеческого Ig, *in vivo* соматический мутагенез), и поэтому аминокислотные последовательности V_H и V_L областей рекомбинантных антител представляют собой последовательности, которые, хотя и получены с использованием последовательностей и являются родственными последовательностям V_H и V_L зародышевой линии человека, могут не существовать в природе в репертуаре антител зародышевой линии человека *in vivo*.

Человеческие антитела могут существовать в двух формах, которые связаны с гетерогенностью шарнирной области. В одной форме молекула иммуноглобулина представляет собой устойчивую четырёхцепную конструкцию с молекулярной массой около 150-160 кДа, в которой димеры удерживаются вместе за счёт межцепной дисульфидной связи между тяжёлыми цепями. Во второй форме димеры не связаны межцепными дисульфидными связями, и образуется молекула с молекулярной массой около 75-80 кДа, состоящая из связанных ковалентной связью тяжёлой и лёгкой цепей (полуантитело). Эти формы чрезвычайно трудно разделить, даже с помощью очистки методом аффинной хроматографии.

Частота, с которой встречается вторая форма в различных изотипах интактного IgG, определяется, но без ограничения, структурными различиями, связанными с изотипом шарнирной области антитела. Одна аминокислотная замена в шарнирной области человеческого IgG4 может значительно понизить появление второй формы (Angal et al. (1993) *Molecular Immunology* 30: 105) до уровня, обычно наблюдаемого при использовании шарнирной области IgG1 человека. Настоящее изобретение охватывает антитела, имеющие одну или более мутаций в шарнирной области, C_H2 или C_H3 область, которая может быть нужна, например, при получении, для повышения выхода заданной формы антитела.

"Выделенное антитело" по настоящему изобретению означает антитело, которое было идентифицировано и отделено от и/или извлечено из по меньшей мере одного компонента его естественной среды. Например, антитело, которое было отделено от или извлечено из по меньшей мере одного компонента организма, или ткани или клетки, в которой антитело находится или получается в естественных условиях, представляет собой "выделенное антитело" для целей настоящего изобретения. Выделенное антитело включает также антитело *in situ* в рекомбинантной клетке. Выделенные антитела представляют собой антитела, которые прошли по меньшей мере одну стадию очистки или выделения. Согласно некоторым вариантам выделенное антитело может практически не содержать другого клеточного материала и/или химических веществ.

Термин "специфически связывается," или подобные термины, означает, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент образует комплекс с антигеном, относительно устойчивый в физиологических условиях. Методы определения, связывается ли антитело специфически с антигеном, хорошо известны в уровне техники и включают, например, равновесный диализ, поверхностный плазмонный резонанс и т.п.. Например, антитело, которое "специфически связывает" человеческий CD48, применяемое в контексте настоящего изобретения, включает антитела, которые связывают человеческий CD48 или его участок с определённым методом поверхностного плазмонного резонанса величиной K_D менее, примерно, 1000 нМ, менее примерно 500 нМ, менее примерно 300 нМ, менее примерно 200 нМ, менее примерно 100 нМ, менее примерно 90 нМ, менее примерно 80 нМ, менее примерно 70 нМ, менее примерно 60 нМ, менее примерно 50 нМ, менее примерно 40 нМ, менее примерно 30 нМ, менее примерно 20 нМ, менее примерно 10 нМ, менее примерно 5 нМ, менее примерно 4 нМ, менее примерно 3 нМ, менее примерно 2 нМ, менее примерно 1 нМ, менее примерно 0.5 нМ (см., например, Пример 3, в данном описании). Выделенное антитело, которое специфически связывает человеческий CD48, может, однако, проявлять перекрёстную реактивность к другим антигенам, таким как молекулы CD48 от другого вида (отличного от человека).

Предполагается, что "нейтрализующее" или "блокирующее" антитело по настоящему описанию относится к антителу, связывание которого с CD48: (i) препятствует взаимодействию между CD48 или фрагментом CD48 и рецептором CD48 (например, 2B4 и/или CD2), и/или (ii) приводит к ингибированию по меньшей мере одной биологической функции CD48. Ингибирование, вызванное антителом, нейтрализующим или блокирующим CD48, необязательно является полным при условии, что оно детектируется соответствующим методом анализа. Типичные анализы для детекции ингибирования CD48 описаны в данной заявке.

Антитела против CD48 по настоящему изобретению могут содержать одну или более аминокислотных замен, инсерций и/или делеций в каркасной и/или CDR областях переменных доменов тяжёлой и лёгкой цепи по сравнению с соответствующими последовательностями в клетках зародышевой линии, из которых получены эти антитела. Такие мутации можно легко подтвердить, сравнивая аминокислотные последовательности, раскрываемые в настоящем изобретении, с последовательностями зародышевой линии, имеющимися, например, в общедоступных базах данных для последовательностей антител. Настоящее изобретение включает антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, которые получены с использованием любых аминокислотных последовательностей, раскрываемых в настоящем изобретении, в которых происходит мутация одной или более аминокислот в одной или более каркасных и/или CDR областей в соответствующий(ие) остаток (остатки) последовательности зародышевой линии, из которой они получены, или в соответствующий(ие) остаток (остатки) другой последовательности зародышевой линии человека, или в консервативную аминокислотную замену соответствующего(-их) остатка(-ов) зародышевой линии (в данном описании такие изменения последовательности в целом называются "мутациями зародышевой линии"). Рядовой специалист в данной области техники, исходя из последовательностей переменной области тяжёлой и лёгкой цепей по данному описанию, может легко получить множество антител и антигенсвязывающих фрагментов, которые содержат одну или более отдельных мутаций зародышевой линии или их комбинации. Согласно некоторым вариантам изобретения все каркасные и/или CDR остатки в V_H и/или V_L доменах претерпевали обратную мутацию в остатки исходной последовательности зародышевой линии, из которой было получено антитело. Согласно другим вариантам изобретения только некоторые остатки претерпевали обратную мутацию в остатки исходной зародышевой линии, например, только мутантные первые 8 аминокислот FR1 или последние 8 аминокислот FR4, или только мутантные остатки, находящиеся в CDR1, CDR2 или CDR3. Согласно другим вариантам изобретения происходила мутация одного или более каркасных и/или CDR остатков в соответствующий(е) остаток(остатки) другой последовательности зародышевой линии (например, последовательности

зародышевой линии, отличной от последовательности зародышевой линии, из которой изначально происходит антитело). Кроме того, антитела по настоящему изобретению могут содержать любую комбинацию двух или более мутаций зародышевой линии в каркасных и/или CDR областях, например, в которых происходила мутация некоторых отдельных остатков в соответствующий остаток конкретной последовательности зародышевой линии, тогда как некоторые другие остатки, отличные от остатков в исходной последовательности зародышевой линии, сохранялись или подвергались мутации в соответствующий остаток другой последовательности зародышевой линии. После получения антитела и антигенсвязывающие фрагменты, которые содержат одну или более мутаций зародышевой линии, можно легко проверить на одно или более желательных свойств, такое как повышенная специфичность связывания, повышенная аффинность связывания, улучшенные или повышенные антагонистические или агонистические биологические свойства (в зависимости от обстоятельств), пониженная иммуногенность и т.д.. Антитела и антигенсвязывающие фрагменты, полученные таким общим способом, охватываются настоящим изобретением.

Настоящее изобретение включает также антитела против CD48, содержащие варианты аминокислотных последовательностей HCVR, LCVR и/или CDR по настоящему изобретению, имеющие одну или более консервативных замен. Например, настоящее изобретение включает антитела против CD48, имеющие HCVR, LCVR и/или CDR аминокислотные последовательности, например, с 10 или менее, 8 или менее, 6 или менее, 4 или менее, и т.д. консервативными аминокислотными заменами по сравнению с любой из HCVR, LCVR и/или CDR аминокислотными последовательностями, раскрываемыми в настоящей заявке.

Термин "поверхностный плазмонный резонанс" по настоящему описанию относится к оптическому явлению, которое позволяет проводить анализ взаимодействий в реальном времени, детектируя изменение концентрации белка в матрице биосенсора, например, с применением системы BIAcore™ (Biacore Life Sciences division of GE Healthcare, Piscataway, NJ).

Предполагается, что термин " K_D " по настоящему описанию относится к равновесной константе диссоциации конкретного взаимодействия антиген-антитело.

Термин "эпитоп" относится к антигенной детерминанте, которая взаимодействует со специфическим сайтом связывания антигена в варибельной области молекулы антитела, известным как паратоп. Один антиген может иметь более одного эпитопа. Таким образом, различные антитела могут связываться с различными областями на антигене и могут проявлять различные биологические эффекты. Эпитопы могут быть либо конформационными, либо линейными. Конформационный эпитоп образует пространственно близкие аминокислоты из различных сегментов линейной полипептидной цепи. Линейный эпитоп представляет собой эпитоп, образуемый соседними аминокислотными остатками в полипептидной цепи. В некоторых случаях эпитоп может включать (поли)сахаридные фрагменты, фосфорильные группы или сульфонильные группы антигена.

Выражение "фактическая (практическая, существенная) идентичность" или "по существу идентичный," "практически идентичный" по отношению к нуклеиновой кислоте или её фрагменту показывает, что при оптимальном выравнивании с соответствующими нуклеотидными инсерциями или делециями с другой нуклеиновой кислотой (или её комплементарной нитью) степень идентичности нуклеотидных последовательностей, определяемая с помощью хорошо известного алгоритма идентичности последовательностей, такого как FASTA, BLAST или Gap, обсуждаемых ниже, составляет по меньшей мере около 95%, и более предпочтительно по меньшей мере около 96, 97, 98 или 99% нуклеотидных оснований. Нуклеотидная молекула, по существу идентичная эталонной нуклеотидной молекуле, может, в некоторых случаях, кодировать полипептид, имеющий такую же или, по существу, (практически) аналогичную аминокислотную последовательность, что и полипептид, кодированный эталонной нуклеотидной молекулой.

В применении к полипептидам термин "фактическая (практическая, существенная) аналогия", "фактическое (практическое, существенное) сходство" или "по существу (практически) сходный, аналогичный" означает, что две пептидные последовательности, будучи оптимально выровнены, например, с применением программ GAP или BESTFIT при использовании веса гэпа по умолчанию, имеют степень идентичности последовательностей по меньшей мере 95%, ещё более предпочтительно по меньшей мере 98 или 99%. Предпочтительно неидентичные положения остатков отличаются консервативными аминокислотными заменами. "Консервативная аминокислотная замена" означает аминокислотную замену, в которой аминокислотный остаток заменён на другой аминокислотный остаток, имеющий боковую цепь (R группу) с аналогичными химическими свойствами (например, зарядом или гидрофобностью). Как правило, консервативная аминокислотная замена не меняет по существу функциональные свойства белка. В тех случаях, когда две или более аминокислотных последовательности отличаются друг от друга консервативными заменами, идентичность последовательностей в процентах или степень сходства можно регулировать в сторону повышения, вводя поправку на консервативную природу замены. Способы осуществления такой регуляции хорошо известны специалистам в данной области техники. См., например, Pearson (1994) *Methods Mol. Biol.* 24: 307-331. Примеры групп аминокислот, которые имеют боковые цепи со сходными (аналогичными) химическими свойствами, включают: (1) алифатические боко-

вые цепи: глицин, аланин, валин, лейцин и изолейцин; (2) алифатические гидроксилсодержащие боковые цепи: серин и треонин; (3) амидсодержащие боковые цепи: аспарагин и глутамин; (4) ароматические боковые цепи: фенилаланин, тирозин и триптофан; (5) основные боковые цепи: лизин, аргинин и гистидин; (6) кислые боковые цепи: аспартат и глутамат, и (7) серосодержащие боковые цепи: цистеин и метионин. Предпочтительными группами консервативных аминокислотных замен являются: валин-лейцин-изолейцин, фенилаланин-тирозин, лизин-аргинин, аланин-валин, глутамат-аспартат и аспарагин-глутамин. Или же консервативная замена представляет собой изменение положительной величины при использовании матрицы логарифмического правдоподобия PAM250, раскрываемой в Gonnet et al. (1992) Science 256: 1443-1445. "Умеренно консервативная замена" означает любое изменение, имеющее не отрицательное значение при использовании матрицы логарифмического правдоподобия PAM250.

Сходство (подобие) последовательностей полипептидов, которое также называют идентичностью последовательностей, обычно определяют количественно с помощью программы анализа последовательностей. Программа анализа белков сравнивает сходные последовательности с применением величин сходства (подобия), относящихся к различным заменам, делециям и другим модификациям, включая консервативные аминокислотные замены. Например, пакет программ GCG содержит такие программы, как Gap и Bestfit, которые можно применять с параметрами по умолчанию для определения гомологии последовательностей или идентичности последовательностей близкородственных полипептидов, таких как гомологичные полипептиды организмов различных видов или белка дикого типа и его мутеина. См., например, GCG Version 6.1. Полипептидные последовательности можно сравнивать также, используя программу FASTA, использующую параметры по умолчанию или рекомендуемые параметры, программу GCG Version 6.1. FASTA (e.g., FASTA2 and FASTA3) предоставляет выравнивания и степень идентичности последовательностей в процентах с наилучшим перекрытием между запрашиваемой и искомой последовательностями (Pearson (2000) *supra*). Другим предпочтительным алгоритмом для сравнения последовательности по изобретению с базой данных, содержащей большое число последовательностей различных организмов, является компьютерная программа BLAST, в особенности BLASTP или TBLASTN, использующая параметры по умолчанию. См., например, Altschul et al. (1990) J. Mol. Biol. 215: 403-410 и Altschul et al. (1997) Nucleic Acids Res. 25: 3389-402.

Биологические характеристики антител

Антитела по настоящему изобретению блокируют взаимодействие между человеческим CD48 и по меньшей мере одним рецептором CD48. Применяемое в данном описании выражение "блокируют взаимодействие между человеческим CD48 и по меньшей мере одним рецептором CD48" означает, что в анализе, в котором можно обнаружить и/или количественно определить физическое взаимодействие между CD48 и рецептором CD48 (например, человеческим 2B4 и/или человеческим CD2), добавление антитела по изобретению снижает взаимодействие между CD48 и рецептором по меньшей мере на 50%. Неограничивающий типичный метод анализа, который можно применять для того, чтобы определить, действительно ли антитело блокирует взаимодействие между человеческим CD48 и рецептором CD48 (например, человеческим 2B4), иллюстрируется в примере 5 данной заявки. В этом Примере антитела смешивают с белком CD48, а затем смесь антитела/CD48 наносят на поверхность с иммобилизованным 2B4 белком. После отмывки несвязанных молекул определяют количество CD48, связанного с поверхностью с иммобилизованным на ней 2B4. Используя различные количества антитела в этом формате анализа, можно рассчитать количество антитела, необходимое для того, чтобы блокировать 50% связывания CD48 с 2B4, и выразить его в виде величины IC_{50} . Настоящее изобретение включает антитела против CD48, которые показывают IC_{50} менее, примерно, 400 пМ при тестировании в анализе связывания CD48/CD48 рецептор, описанном выше, или по существу аналогичном анализе. Например, изобретение включает антитела против CD48, величина IC_{50} для которых меньше чем примерно 400, 300, 290, 280, 270, 260, 250, 240, 230, 220, 210, 200, 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 18, 16, 14, 12, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 пМ при тестировании в анализе связывания CD48/CD48 рецептор, описанном выше, или, по существу, аналогичном анализе.

Антитела по настоящему изобретению способны ингибировать также активацию первичных мононуклеарных клеток периферической крови (PBMCs) человека. Употребляемое в настоящем описании выражение "ингибирует активацию первичных мононуклеарных клеток периферической крови человека" означает, что в анализе, в котором можно обнаружить и/или количественно определить активацию PBMCs (например, при количественном определении высвобождения IFN- гамма или другого цитокина), добавление антитела по изобретению снижает количество высвобождаемого

IFN-гамма (или другого цитокина) по меньшей мере на 50%. Неограничивающие типичные методы анализа, которые можно применять для того, чтобы определить, действительно ли антитело ингибирует активацию PBMCs, проиллюстрированы в примерах 6 и 7 данного описания. В одном примере антитело против CD48 добавляют к выделенным человеческим PBMCs перед активацией PBMCs с помощью агонистических анти-CD3 и анти-CD28 антител. После некоторого периода инкубации определяют количество высвобожденного IFN-гамма. Используя различные количества антитела в этом формате анализа, можно рассчитать количество антитела, необходимое для того, чтобы ингибировать 50% максимального высвобождения IFN-гамма и выразить его в виде величины IC_{50} . Настоящее изобретение включает анти-

тела против CD48, которые показывают значение IC_{50} менее, примерно, 500 пМ при тестировании в анализе активации в PBMC (МКПК), описанном выше, или по существу аналогичном анализе. Например, изобретение включает антитела против CD48, величина IC_{50} для которых меньше чем примерно 500, 400, 300, 290, 280, 270, 260, 250, 240, 230, 220, 210, 200, 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 18, 16, 14, 12, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 пМ при тестировании в анализе активации в PBMC, описанном выше, или, по существу, аналогичном анализе.

Эпитопное картирование и родственные методы

Человеческий белок CD48 содержит два иммуноглобулиноподобных домена, называемых в данном описании "Ig домен 1" и "Ig домен 2". Ig домен 1 имеет последовательность аминокислот, представленную аминокислотами с 29 по 127 последовательности SEQ ID NO: 384, а Ig домен 2 имеет последовательность аминокислот, представленную аминокислотами со 132 по 212 последовательности SEQ ID NO: 384 (см. фиг. 1).

Настоящее изобретение включает антитела против CD48, которые специфически связываются с эпитопом в Ig домене 1 человеческого CD48. Эпитоп может состоять из одной непрерывной последовательности из 3 или более (например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более) аминокислот, локализованных в Ig домене 1 белка CD48. Или же эпитоп может состоять из множества не прилегающих аминокислот (или аминокислотных последовательностей), локализованных в Ig домене 1 белка CD48. Согласно некоторым вариантам настоящего изобретения предусматриваются антитела против CD48, которые взаимодействуют с одной или более аминокислот, локализованных между аминокислотами от 60 до 125 последовательности SEQ ID NO: 384. Например, настоящее изобретение включает антитела против CD48, локализованные между аминокислотами от 60 до 60 до 68 и/или от 107 до 125 последовательности SEQ ID NO: 384.

Различные методы, известные рядовому специалисту в данной области техники, можно применять для того, чтобы определить, действительно ли антитело "взаимодействует с одной или более аминокислот" в полипептиде или белке. Типичные методы включают, например, стандартный перекрёстный конкурентный анализ, такой как анализ, описанный в *Antibodies*, Harlow and Lane (Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harb., NY), аланин-сканирующий мутагенез, блоттинг пептидов (Reineke, 2004, *Methods Mol Biol* 248:443-463) и расщепление пептидов. Кроме того, можно применять такие методы как исключение эпитопа, извлечение эпитопа и химическая модификация антигенов (Tomer, 2000, *Protein Science* 9: 487-496). Другим методом, который можно применять для идентификации аминокислот в полипептиде, с которым реагирует антитело, является обмен водород/дейтерий, детектируемый масс-спектрометрией. (См., например, пример 4 в данной заявке). В общих чертах, метод обмена водород/дейтерий включает введение в целевой белок дейтерия в качестве метки с последующим связыванием антитела с белком, меченным дейтерием. Затем комплекс белок/антитело переносят в воду, чтобы обмен водород-дейтерий мог происходить во всех остатках, за исключением остатков, защищенных антителом (который остаётся меченным дейтерием). После диссоциации антитела целевой белок расщепляют протеазами и проводят масс-спектрометрический анализ, при этом выявляются остатки, меченные дейтерием, которые соответствуют специфическим аминокислотам, с которыми взаимодействует антитело. См., например, Ehring (1999) *Analytical Biochemistry* 267(2): 252- 259; Engen and Smith (2001) *Anal. Chem.* 73: 256A-265A.

Далее настоящее изобретение включает антитела против CD48, которые связываются с тем же эпитопом, что и любое из специфических типичных антител по данной заявке (например, H4H1789Pa, H4H1763N, H2M1707N, H2M1709N, H4H1770N, H4H1771N и т.д.). Кроме того, настоящее изобретение включает также антитела против CD48, которые конкурируют за связывание с CD48 или фрагментом CD48 с любым из специфических типичных антител по данной заявке (например, H4H1789Pa, H4H1763N, H2M1707N, H2M1709N, H4H1770N, H4H1771N и т.д.).

Стандартными методами, известными в области техники, можно легко определить, действительно ли антитело связывается с тем же самым эпитопом, что и эталонное антитело против CD48, или конкурирует за связывание с эталонным антителом против CD48. Например, чтобы определить, действительно ли антитело связывается с тем же самым эпитопом, что и эталонное антитело против CD48 по изобретению, эталонное антитело оставляют связываться с CD48 белком или пептидом в условиях насыщения.

Далее определяют способность тестируемого антитела связываться с молекулой CD48. Если тестируемое соединение способно связываться с CD48 после насыщения связывания, можно сделать вывод, что тестируемое соединение связывается с эпитопом, отличным от эпитопа, с которым связывается эталонное антитело против CD48. С другой стороны, если тестируемое антитело не способно связываться с молекулой CD48 после насыщения связывания с эталонным антителом против CD48, тогда тестируемое антитело может связываться с тем же эпитопом, что и эпитоп, связанный с эталонным антителом против CD48 по изобретению. Затем можно провести дополнительные стандартные эксперименты, чтобы подтвердить, действительно ли наблюдаемое отсутствие связывания тестируемого антитела вызвано связыванием с тем же эпитопом, с которым связывается эталонное антитело, или пространственное блокирование (или другое явление) ответственно за наблюдаемое отсутствие связывания. Такие эксперименты можно проводить, применяя методы ELISA (ИФА), RIA (РИА), Biacore, проточную цитометрию или любой другой количественный или качественный анализ связывания с антителом, известный в области тех-

ники. Согласно некоторым вариантам настоящего изобретения два антитела связываются (или перекрываются) с одним и тем же эпитопом, если, например, 1-, 5-, 10-, 20- или 100-кратный избыток одного антитела ингибирует связывание с другим антителом по меньшей мере на 50%, но предпочтительно на 75, 90 или даже на 99% по определению методом конкурентного связывания (см., например, Junghans et al., Cancer Res. 1990: 50: 1495-1502). Или же полагают, что два антитела связываются с одним и тем же эпитопом, если по существу все мутации аминокислот в антигене, которые снижают или исключают связывание одного антитела, снижают или исключают связывание другого. Два антитела считаются имеющими "перекрывающиеся эпитопы", если только набор мутаций аминокислот, которые снижают или исключают связывание одного антитела, снижает или исключает связывание другого. Для того, чтобы определить, конкурирует ли некое антитело за связывание с эталонным антителом против CD48, вышеописанную методику связывания осуществляют по двум направлениям: по первому направлению эталонное антитело оставляют связываться с молекулой CD48 в условиях насыщения с последующей оценкой связывания тестируемого антитела с молекулой CD48. По второму направлению тестируемое антитело оставляют связываться с молекулой CD48 в условиях насыщения с последующей оценкой связывания эталонного антитела с молекулой CD48. Если, по обоим направлениям, только первое (насыщающее) антитело способно связываться с молекулой CD48, тогда делается вывод, что тестируемое антитело и эталонное антитело конкурируют за связывание с CD48. Как понимает рядовой специалист в данной области техники, антитело, которое конкурирует за связывание с эталонным антителом, может не обязательно связываться с тем же самым эпитопом, что и эталонное антитело, но может пространственно блокировать связывание эталонного антитела, связывая перекрывающийся или прилегающий эпитоп.

Получение человеческих антител

Методы получения моноклональных антител, включая полностью человеческие моноклональные антитела, известны в уровне техники. Любые такие известные методы можно применять в контексте настоящего изобретения для получения человеческих антител, которые специфически связываются с человеческим CD48.

Используя технологию VELOCIMMUNE™ или любой другой метод получения моноклональных антител, сначала выделяли высокоаффинные химерные антитела к CD48, имеющие человеческую константную область и мышиную константную область. Как показано ниже, в экспериментальной части, антитела характеризовали и проводили отбор по нужным характеристикам, включая аффинность, селективность, эпитоп и т.д. Мышинные константные области заменяли на нужную человеческую константную область, чтобы получить полностью человеческое антитело по изобретению, например, дикого типа или модифицированный IgG1 или IgG4. В то время как выбранная константная область может меняться в соответствии с конкретным применением, за такие характеристики как высокоаффинное связывание с антигеном и специфичность по отношению к мишени, отвечает вариабельная область.

Биоэквиваленты

Антитела против CD48 и фрагменты антител по настоящему изобретению охватывают белки, имеющие аминокислотные последовательности, которые отличаются от последовательностей описанных антител, но сохраняют способность связывать человеческий CD48. Такие варианты антител и фрагментов антител содержат одно или более добавлений, одну или более делеций или замен аминокислот по сравнению с исходной последовательностью, но проявляют биологическую активность, которая по существу эквивалентна биологической активности описанных антител. Аналогично, последовательности ДНК по настоящему изобретению, кодирующие антитела против CD48, охватывают последовательности, которые содержат одно или более добавлений, одну или более делеций или замен нуклеотидов по сравнению с раскрываемой последовательностью, но которые кодируют антитело против CD48 или фрагмент антитела, по существу, биоэквивалентные антителу против CD48 или фрагменту антитела по изобретению. Примеры таких вариантов аминокислотных и ДНК-последовательностей обсуждаются выше.

Два антигенсвязывающих белка, или антитела, считаются биоэквивалентными, если, например, они являются фармацевтически эквивалентными или фармацевтически альтернативными антигенсвязывающими белками или антителами, скорость и степень всасывания которых отличаются незначительно при введении в той же самой молярной дозе в аналогичных экспериментальных условиях, либо в виде единичной дозы, либо в виде многократной дозы. Некоторые антитела считаются эквивалентными или фармацевтически альтернативными, если эквивалентна степень их всасывания, но не скорость всасывания, и всё же они могут считаться биоэквивалентными, так как такая разница скорости всасывания является намеренной и отражается в этикетке, не существенна для достижения эффективных концентраций вызывающих привыкание наркотиков, например, при постоянной приёме, и считается незначительной с медицинской точки зрения для конкретного изучаемого лекарственного продукта.

Согласно одному варианту два антигенсвязывающих белка являются биоэквивалентными, если отсутствует клинически значимая разница в их безопасности, чистоте и эффективности (активности).

Согласно одному варианту два антигенсвязывающих белка являются биоэквивалентными, если пациенту можно заменять один или более раз эталонный продукт на биологический продукт без ожидаемого увеличения риска вредных побочных эффектов, включая клинически значимое изменение иммуногенности или пониженную эффективность по сравнению с непрерывной терапией без такого изменения (пе-

реключения).

Согласно одному варианту два антигенсвязывающих белка являются биоэквивалентными, если они оба действуют по общему механизму или общим механизмам на состояние или состояния, в той степени, в какой эти механизмы изучены.

Биоэквивалентность можно продемонстрировать методами *in vivo* и *in vitro*. Методы количественного определения биоэквивалентности включают, например, (а) *in vivo* тест на людях или других млекопитающих, в котором определяют концентрацию антитела или его метаболитов в крови, плазме, сыворотке или другой биологической жидкости в зависимости от времени; (б) тест *in vitro*, коррелированный с *in vivo* данными по биодоступности и позволяющий обоснованно прогнозировать эти данные; (в) *in vivo* тест на людях или других млекопитающих, у которых соответствующий острый (кратковременный, резкий) фармакологический эффект антитела (или его мишени) определяют как функцию времени; и (г) строго контролируемое клиническое испытание, в котором устанавливают безопасность, эффективность, или биодоступность или биоэквивалентность антитела.

Биоэквивалентные варианты антител против CD48 по изобретению можно конструировать, например, вводя различные замены остатков или последовательностей или осуществляя делеции концевых или внутренних остатков или последовательностей, не являющиеся обязательными с точки зрения биологической активности. Например, цистеиновые остатки, не являющиеся существенными для биологической активности, можно удалить или заменить на других аминокислоты, чтобы предупредить образование при ренатурации необязательных или некорректных внутримолекулярных дисульфидных мостиков. В другом контексте биоэквивалентные антитела могут включать варианты антител против CD48, содержащие аминокислотные замены, которые модифицируют характеристики гликозилирования антител, например, мутации, которые исключают или удаляют гликозилирование.

Видовая селективность и видовая перекрёстная реактивность

Согласно некоторым вариантам изобретения антитела против CD48 связываются с человеческим CD48, но не с CD48 другого вида. Настоящее изобретение включает также антитела против CD48, которые связываются с человеческим CD48 и с CD48 одного или более видов, отличных от человека. Например, антитела против CD48 по изобретению могут связываться с человеческим CD48 и могут связываться или не связываться, соответственно, с одним или более белком из белков CD48 мыши, крысы, морской свинки, хомяка, песчанки, свиньи, кошки, собаки, кролика, козы, овцы, коровы, лошади, верблюда, обезьяны циномолгус, мармозетки, макака резус или шимпанзе.

Иммуноконъюгаты

Изобретение охватывает моноклональные антитела против CD48, конъюгированные с терапевтическим агентом ("иммуноконъюгат"), таким как цитотоксин, химиотерапевтическое лекарство, иммунодепрессант или радиоизотоп. Цитотоксические агенты включают любой агент, губительный для клеток. Примеры цитотоксических агентов и химиотерапевтических агентов, подходящих для образования иммуноконъюгатов, известны в уровне техники (см., например, Международную заявку на патент WO 05/103081).

Мультиспецифические антитела

Антитела по настоящему изобретению могут быть моноспецифическими, биспецифическими или мультиспецифическими. Мультиспецифические антитела могут быть специфическими к различным эпитопам одного целевого полипептида или могут содержать антигенсвязывающие домены, специфические более чем к одному полипептиду. См., например, Tutt et al., 1991, J. Immunol. 147: 60-69; Kufer et al., 2004, Trends Biotechnol. 22: 238- 244. Антитела против CD48 по настоящему изобретению могут быть связаны или совместно экспрессироваться с другой функциональной молекулой, например другим пептидом или белком. Например, антитело или фрагмент антитела может функционально связываться (например, химической связью, слиянием методом геной инженерии, нековалентной ассоциацией или иным способом) с одной или более молекулярных частиц, таких как другое антитело или фрагмент антитела, давая биспецифическое или мультиспецифическое антитело со второй специфичностью связывания. Например, настоящее изобретение включает биспецифические антитела, в которых одно плечо иммуноглобулина является специфическим к человеческому CD48 или его фрагменту, а второе плечо иммуноглобулина является специфическим ко второй терапевтической мишени или конъюгировано с терапевтическим агентом, таким как ингибитор трипсина.

Типичный формат биспецифического антитела, который можно использовать в контексте настоящего изобретения, включает применение C_H3 домена первого иммуноглобулина (Ig) и C_H3 домена второго Ig C_H3, где C_H3 домены первого и второго Ig C_H3 отличаются друг от друга по меньшей мере одной аминокислотой, и при этом отличие по меньшей мере на одну аминокислоту ослабляет связывание биспецифического антитела с Белком А по сравнению с биспецифическим антителом, в котором этого отличия нет. Согласно одному варианту C_H3 домен первого Ig связывает Белок А, а C_H3 домен второго Ig содержит мутацию, которая ослабляет или аннулирует связывание Белка А, такая как модификация H95R (согласно нумерации экзонов в IMGT; H435R согласно EU нумерации). Второй C_H3 домен может дополнительно содержать модификацию Y96F (по IMGT; Y436F по EU). Другие модификации, которые могут быть во втором домене C_H3, включают D16E, L18M, N44S, K52N, V57M и V82I (по IMGT; D356E,

L358M, N384S, K392N, V397M и V422I по EU) в случае IgG1 антител; N44S, K52N и V82I (IMGT; N384S, K392N и V422I по EU) в случае IgG2 антител; и Q15R, N44S, K52N, V57M, R69K, E79Q и V82I (по IMGT; Q355R, N384S, K392N, V397M, R409K, E419Q и V422I по EU) в случае IgG4 антител. Варианты формата биспецифических антител, описанные выше, рассматриваются в объёме настоящего изобретения.

Лекарственные формы и их введение

Изобретение предусматривает фармацевтические композиции, содержащие антитела против CD48 или их антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению. Фармацевтические композиции по изобретению готовят с соответствующими носителями, эксципиентами и другими агентами, которые обеспечивают лучший перенос, лучшую доставку, переносимость и т.п. Огромное число соответствующих лекарственных форм можно найти в фармакологическом справочнике, известном всем химикам фармацевтам: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. Эти лекарственные формы включают, например, порошки, пасты, мази, желе, воски, масла, липиды, липид (катионный или анионный)-содержащие везикулы (такие как ЛИПОФЕКТИН™), ДНК- конъюгаты, безводные рассасывающие пасты, эмульсии масло-в- воде и вода-в- масле, эмульсии карбовакс (полиэтиленгликоли различной молекулярной массы), полутвёрдые гели и полутвёрдые смеси, содержащие карбовакс. См. также Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52: 238-311.

Доза антитела, вводимого пациенту, может в большой степени зависеть от возраста и габаритов пациента, от заболевания, пути введения и т.п. Предпочтительную дозу обычно рассчитывают с учётом массы тела и площади поверхности тела. Если антитело по настоящему изобретению применяют для лечения состояния или заболевания, ассоциированного с активностью CD48 у взрослого пациента, обычно целесообразно вводить антитело по настоящему изобретению внутривенно в виде разовой дозы от около 0.01 до около 20 мг/кг массы тела, более предпочтительно, от около 0.02 до около 7, от около 0.03 до около 5 или от около 0.05 до около 3 мг/кг массы тела. Можно корректировать частоту и продолжительность лечения в зависимости от тяжести состояния. Эффективные дозы и схемы введения антител против CD48 можно определять эмпирически; например, можно контролировать течение заболевания у пациента с помощью регулярного обследования и в соответствии с этим корректировать дозу. Более того, можно делать пересчёт доз, используя методы, хорошо известные в области техники (межвидовой коэффициент пересчёта доз) (см., Mordenti et al., 1991, Pharmaceut. Res. 8: 1351).

Известны различные системы доставки, которые могут применяться для введения фармацевтической композиции по изобретению, например, инкапсулирование в липосомы, микрочастицы, микрокапсулы, рекомбинантные клетки, способные экспрессировать мутантные вирусы, рецепторопосредованный эндоцитоз, (см., например, Wu et al., 1987, J. Biol. Chem. 262: 4429- 4432). Методы введения включают, но без ограничения, интрадермальный, внутримышечный, внутрибрюшинный (интраперитонеальный), внутривенный, подкожный, интраназальный, эпидуральный и пероральный пути. Композицию можно вводить любым обычным способом, например, с помощью инфузии или болюсной инъекции, всасыванием через эпителиальную или кожно-слизистую выстилку (например, через слизистую оболочку рта, ректальную и интестинальную слизистую оболочку и т.д.) и можно вводить вместе с другими биологически активными агентами. Введение может быть системным или местным.

Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно доставлять подкожно или внутривенно с помощью стандартной иглы и шприца. Кроме того, шприц-ручка находит применение для подкожной доставки фармацевтической композиции по настоящему изобретению. Такая шприц-ручка может быть многоразового или одноразового пользования. В шприц-ручке многоразового пользования обычно применяется сменный картридж, который содержит фармацевтическую композицию. Когда вся фармацевтическая композиция в картридже используется и картридж становится пустым, пустой картридж легко можно выкинуть и заменить на новый картридж, содержащий фармацевтическую композицию. После этого шприц-ручку можно снова использовать. В одноразовой шприц-ручке сменный картридж отсутствует. Точнее, одноразовая шприц-ручка поступает с предварительно заполненным фармацевтической композицией резервуаром, находящимся в устройстве. Когда фармацевтическая композиция в резервуаре израсходуется, выбрасывают всё устройство.

Многочисленные многоразовые шприц-ручки и автоинжекторы (шприц-тюбики) находят применение для подкожной доставки фармацевтической композиции по настоящему изобретению. Примеры включают, но без ограничения, AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK), шприц-ручку DISE-TRONIC™ (Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Switzerland), шприц-ручку HUMALOG MIX 75/25™, шприц-ручку HUMALOG™, шприц-ручку HUMALIN 70/30™ (Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN), NOVOPEN™ I, II и III (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), шприц-ручку BD™ (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™ и OPTICLIK™ (sanofi-aventis, Frankfurt, Germany), и это только некоторые. Примеры одноразовых шприц-ручек, применяющихся для подкожной доставки фармацевтической композиции по настоящему изобретению включают, но без ограничения, шприц-ручку SOLOSTAR™ (sanofi-

aventis), FLEXPEN™ (Novo Nordisk), и KWIKPEN™ (Eli Lilly), автоинжектор SURECLICK™ (Amgen, Thousand Oaks, CA), PENLET™ (Haselmeier, Stuttgart, Germany), EPIPEN (Dey, L.P.) и шприц-ручку HUMIRA™ (Abbott Labs, Abbott Park IL), и это только некоторые.

В некоторых случаях фармацевтическую композицию можно доставлять в виде системы с контролируемым высвобождением. Согласно одному варианту можно применять насос (см. Langer, *supra*; Sef-ton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14: 201). Согласно другому варианту можно применять полимерные материалы; см. Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Florida. Согласно ещё одному варианту изобретения систему с контролируемым высвобождением можно помещать поблизости от цели композиции, при этом требуется только часть системной дозы (см., например, Goodson, 1984, in Medical Applications of Controlled Release, *supra*, vol. 2, pp. 115-138). Другие системы с контролируемым высвобождением обсуждаются в обзоре Langer, 1990, Science 249: 1527-1533.

Препараты для инъекций могут включать лекарственные формы для внутривенных, подкожных, внутрикожных и внутримышечных инъекций, капельные инфузии и т.п. Эти препараты для инъекций можно приготовить общеизвестными методами. Например, препараты для инъекций можно приготовить, растворяя, суспендируя или эмульгируя антитело или его соль, описанные выше, в стерильной водной среде или масляной среде, обычно применяемой для инъекций. В качестве водной среды для инъекций применяются, например, физиологический солевой раствор, изотонический раствор, содержащий глюкозу и другие добавки, и т.д., которые можно использовать в комбинации с соответствующим солюбилизующим агентом, таким как спирт (например, этанол), полиол (например, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль), неионное поверхностно-активное вещество [например, полисорбат 80, HCO-50 (аддукт гидрированное касторовое масла/полиоксиэтилена (50 мол.))] и т.д. В качестве масляной среды применяются, например, кунжутное масло, соевое масло и т.д., которые можно использовать в комбинации с солюбилизирующим агентом, таким как бензилбензоат, бензиловый спирт и т.д. Полученные при этом препараты для инъекций помещают в соответствующую ампулу.

Целесообразно готовить вышеописанные фармацевтические композиции для перорального или парентерального применения в лекарственной форме в виде разовой дозы, в зависимости от дозы активных ингредиентов. Такие лекарственные формы в виде разовой дозы включают, например, таблетки, пилюли, капсулы, ампулы для инъекций, суппозитории и т.д. Количество вышеуказанного антитела обычно составляет от около 5 до около 500 мг на лекарственную форму в виде разовой дозы; в частности, предпочтительно, чтобы в форме для инъекций содержалось от около 5 до около 100 мг, а для других лекарственных форм от около 10 до около 250 мг вышеуказанного антитела.

Терапевтическое применение антител

Антитела по изобретению применимы, среди прочего, для лечения, предупреждения и/или уменьшения интенсивности любого заболевания или расстройства, ассоциированного с или обусловленного активностью CD48 или поддающегося лечению путём блокирования взаимодействия между CD48 и рецептором CD48. Типичные заболевания и расстройства, которые можно лечить антителами против CD48 по настоящему изобретению, включают, например, астму, аллергию, атопический дерматит, конъюнктивит, воспалительное заболевание кишечника (например, язвенный колит), целиакию (глютеновую болезнь) и рак (например, рак крови (гемобластоз), рак мозга, рак молочной железы, колоректальный рак, рак головы и шеи, рак печени, рак лёгкого, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак кожи, рак желудка и т.д.). Антитела против CD48 по настоящему изобретению можно вводить пациентам также для лечения псориаза. Другие заболевания и расстройства, которые можно лечить антителами против CD48 по настоящему изобретению, включают, например, системную красную волчанку (SLE, СКВ), ревматоидный артрит, гомологичную болезнь (GvHD) (например, хроническую GvHD или острую GvHD) и отторжение трансплантата.

Комбинированная терапия

Настоящее изобретение предусматривает терапевтические схемы, которые включают введение антитела против CD48 по настоящему изобретению в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным терапевтически активным компонентом. Неограничивающие примеры таких дополнительных терапевтически активных компонентов включают другие антагонисты CD48 (например, второе антитело против CD48 или низкомолекулярный ингибитор CD48), ингибиторы цитокинов (например, ингибитор интерлейкина-1 (IL-1) (такой как рилонцепт или анакинра, низкомолекулярный антагонист IL-1 или антитело против IL-1); ингибитор IL-18 (такой как низкомолекулярный антагонист IL-18 или антитело против IL-18); ингибитор IL-4 (такой как низкомолекулярный антагонист IL-4, антитело против IL-4 или антитело против рецептора IL-4); ингибитор IL-6 (такой как низкомолекулярный антагонист IL-6, антитело против IL-6 или антитело против IL-6 рецептора); аспирин; НСПВС (NSAIDs); стероиды (например, преднизон, метотрексат и т.д.); низкодозовый циклоспорин А; ингибиторы фактора некроза опухолей (TNF) или TNF рецептора (например, низкомолекулярный антагонист TNF или TNFR или антитело против TNF или TNFR); ингибиторы синтеза мочевой кислоты (например, аллопуринол); промоторы выделения мочевой кислоты (например, пробенецид, сульфинпиразон, бензбромарон и т.д.); другие ингиби-

торы воспаления (например, ингибиторы каспазы- 1, p38, IKK1/2, CTLA- 4Ig, и т.д.); и/или кортикостероиды. Другой(-ие) терапевтически активный(-е) компонент(-ы) можно вводить до введения, одновременно с введением или после введения антитела против CD48 по настоящему изобретению (для целей настоящего изобретения такие схемы введения рассматриваются как введение антитела против CD48 "в комбинации с " терапевтически активным компонентом по изобретению).

Применение антител в диагностике

Антитела против CD48 по настоящему изобретению могут также применяться для обнаружения (детекции) и/или количественного определения CD48 в образце, например, с целью диагностики. Например, антитело против CD48 или его фрагмент можно применять для диагностики состояния или заболевания, характеризующегося aberrантной экспрессией (например, сверхэкспрессией, пониженной экспрессией или отсутствием экспрессии и т.д.) CD48. Примеры методов диагностики для CD48 могут включать, например, контактирование образца, полученного от пациента, с антителом против CD48 по изобретению, причём антитело против CD48 мечено детектируемой меткой или репортёрной группой. Или же, немеченое антитело против CD48 можно применять для диагностики в комбинации со вторичным антителом, которое само по себе является меченым детектируемой меткой. Детектируемая метка или репортёрная группа может представлять собой радиоизотоп, , такой как ^3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{35}S или ^{125}I ; флуоресцентную или хемилюминесцентную молекулу, такую как молекула флуоресцина или родамина; или фермент, такой как щелочная фосфатаза, бета-галактозидаза, пероксидаза хрена или люцифераза. Конкретные примеры анализов, которые можно применять для обнаружения или количественного определения CD48 в образце, включают твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA, ИФА), радиоиммуноанализ (RIA, РИА) и сортинг флуоресцентно-активированных клеток (FACS).

Образцы, которые можно использовать в диагностике CD48 по настоящему изобретению, включают любой образец ткани или жидкости, который можно получить от пациента, здорового или больного, содержащий детектируемые количества белка CD48, или его фрагмента. Как правило, уровни CD48 в конкретном образце, полученном от здорового пациента (например, пациента, не страдающего заболеванием или состоянием, ассоциированным с аномальными уровнями или аномальной активностью CD48), определяют количественно с целью сначала установить базовый, или стандартный, уровень CD48. Этот базовый уровень CD48 можно затем сравнить с уровнями CD48 в образцах, полученных от индивидуумов с подозрением на заболевание или состояние, связанное с CD48.

Примеры

Нижеприведённые примеры предлагаются с целью предоставить рядовым специалистам в данной области техники полное раскрытие и описание получения и применения композиций и методов по изобретению, и не претендуют на ограничение объёма того, что заявители рассматривают как своё изобретение. Попытки подтвердить точность применяемых величин (например, количеств, температуры и т.д.) предпринимались, но следует принимать во внимание некоторые экспериментальные ошибки и девиации. Если не указано иначе, части означают весовые части, молекулярная масса означает среднюю молекулярную массу, температура даётся в градусах Цельсия, а давление равно или близко к атмосферному.

Пример 1. Получение человеческих антител к человеческому CD48

Иммуноген, содержащий эктодомен человеческого CD48 (аминокислоты 27-220 последовательности SEQ ID NO:384), вводился непосредственно с адъювантом для стимуляции иммунного ответа, мышам VELOCIMMUNE®, содержащим ДНК, кодирующую вариabельные области тяжёлой и каппа лёгкой цепей иммуноглобулина. За иммунным ответом антитела следили с помощью CD48-специфического иммуноанализа. Когда достигался нужный иммунный ответ, спленоциты (селезёночные макрофаги) собирали и проводили слияние с миеломными клетками мыши с целью сохранить их выживаемость и образовать гибридные клеточные линии. Гибридные клеточные линии подвергали скринингу и отбору с целью идентифицировать клеточные линии, которые продуцируют CD48-специфические антитела. С помощью этого метода было получено несколько химерных антител против CD48 (т.е. антител, содержащих человеческие вариabельные домены и мышиные константные домены); типичные антитела, полученные таким способом, обозначены так, как представлено ниже: H2M1707N, H2M1709N, H2M1710N, H2M1712N, H2M1713N, H2M1763N, H2M1811N, H3M1766N, H2M1798N и H2M1711N.

Антитела против CD48 выделяли непосредственно из антиген-положительных В-клеток без слияния с миеломными клетками, как описано в заявке на патент США U.S. 2007/0280945A1. Этим методом было получено несколько полностью человеческих антител против CD48 (т.е. антител, имеющих человеческие вариabельные домены и человеческие константные домены); типичные антитела, полученные таким способом, обозначены так, как представлено ниже: H4H1769Na, H4H1769Pa, H4H1769Nb, H4H1769Pb, H4H1770N, H4H1770P, H4H1771N, H4H1771P, H4H1772N, H4H1772P, H4H1774N, H4H1774P, H4H1775N, H4H1775P, H4H1778N, H4H1778P, H4H1779N, H4H1779P, H4H1781N, H4H1781P, H4H1789Na, H4H1789Pa, H4H1789Nb, H4H1789Pb.

Биологические свойства типичных антител против CD48, полученных в соответствии с методами, приведёнными в примерах, подробно описаны в примерах, представленных ниже.

Пример 2. Аминокислотные последовательности вариabельных областей тяжёлой и лёгкой цепи

В табл. 1 представлены пары последовательностей вариabельных областей тяжёлой и лёгкой цепи

выбранных антител против CD48 и обозначения соответствующих им антител. Обозначения N, P и G относятся к антителам, имеющим тяжёлые и лёгкие цепи с идентичными последовательностями CDR, но с вариантами последовательностей вне CDR последовательностей (т.е. в каркасных областях). Таким образом, варианты N, P и G конкретного антитела имеют идентичные CDR последовательности в переменных областях тяжёлой и лёгкой цепи, но отличаются друг от друга своими каркасными областями. Приставки H2M, H3M, H4H в обозначении антител, применяемые в данной заявке, указывают на конкретную Fc область антитела. Например, "H2M" антитело имеет IgG2 Fc мыши, тогда как "H4H" антитело имеет IgG4 Fc человека. Как понятно рядовому специалисту в данной области техники, H2M или H3M антитело можно превратить в H4H антитело и наоборот, но переменные домены (включая CDR) остаются теми же самыми.

Таблица 1

Обозначение антитела	SEQ ID NO:							
	HCVR	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCVR	LCDR1	LCDR2	LCDR3
H2M1707N	2	4	6	8	10	12	14	16
H2M1709N	18	20	22	24	26	28	30	32
H2M1710N	34	36	38	40	42	44	46	48
H2M1712N	50	52	54	56	58	60	62	64
H2M1713N	66	68	70	72	74	76	78	80
H2M1763N	82	84	86	88	90	92	94	96
H2M1764N	98	100	102	104	106	108	110	112
H2M1811N	114	116	118	120	122	124	126	128
H3M1766N	130	132	134	136	138	140	142	144
H4H1769Na	162	164	166	168	170	172	174	176
H4H1769Pa	178	164	166	168	180	172	174	176
H4H1769Nb	162	164	166	168	182	184	186	188
H4H1769Pb	178	164	166	168	190	184	186	188
H4H1770N	192	194	196	198	200	202	204	206
H4H1770P	208	194	196	198	210	202	204	206
H4H1771N	212	214	216	218	220	222	224	226
H4H1771P	228	214	216	218	230	222	224	226
H4H1772N	232	234	236	238	240	242	244	246
H4H1772P	248	234	236	238	250	242	244	246
H4H1774N	252	254	256	258	260	262	264	266
H4H1774P	268	254	256	258	270	262	264	266
H4H1775N	272	274	276	278	280	282	284	286
H4H1775P	288	274	276	278	290	282	284	286
H4H1778N	292	294	296	298	300	302	304	306
H4H1778P	308	294	296	298	310	302	304	306
H4H1779N	312	314	316	318	320	322	324	326
H4H1779P	328	314	316	318	330	322	324	326
H4H1781N	332	334	336	338	340	342	344	346
H4H1781P	348	334	336	338	350	342	344	346
H4H1789Na	352	354	356	358	360	362	364	366
H4H1789Pa	368	354	356	358	370	362	364	366
H4H1789Nb	352	354	356	358	372	374	376	378
H4H1789Pb	368	354	356	358	380	374	376	378

Пример 3. Связывание антитела с растворимым CD48, определяемое методом поверхностного плазменного резонанса

Аффинность и кинетические константы связывания человеческих моноклональных антител против hCD48 с человеческим и обезьяньим растворимым рекомбинантным CD48 определяли методом поверхностного плазмонного резонанса как при 25°C, так и при 37°C и как для мономерной, так и для димерной конфигурации CD48. Измерения проводили на приборе T100-2 BIACORE™ (Biacore Life Sciences division of GE Healthcare, Piscataway, NJ). Антитела (либо с мышинным Fc [обозначенные "H2M" или "H3M"], либо с человеческим IgG4 Fc [обозначенные "H4H"]) улавливали на поверхности чипа с антителом против Fc, а CD48 омывал поверхность либо в мономерном формате (растворимый CD48, экспрессированный с C-концевым тус-тус-гексагистидиновым хвостом [mmH]), либо в димерном формате (растворимый CD48, экспрессированный с C-концевым Fc слиянием [mFc]). Обозначения аминокислотных последовательностей реагентов, применяемых в этом примере, представлены в табл. 2.

Таблица 2

Конструкция	SEQ ID NO:
Мономерный человеческий CD48-mmH	385
Мономерный обезьяний CD48-mmH	386
Димерный человеческий CD48-mFc	387
Димерный человеческий CD48-mFc	388

Растворимый CD48 подавали в проточную ячейку в виде отдельных инъекций в различных концентрациях и определяли кинетические константы скорости ассоциации (k_a) и диссоциации (k_d) подгонкой к данным по кинетике связывания, используя программное обеспечение Biacore. Равновесные константы диссоциации и полупериод диссоциации рассчитывали из констант скорости: $K_D = k_d/k_a$; $t_{1/2} = (\ln 2/k_d)$ (ед. изм.: $k_a = M^{-1} \cdot c^{-1}$; $k_d = c^{-1}$; $K_D = M$; $T_{1/2} = \text{мин}$) (табл. 3-6).

Таблица 3 (25°C)

Антитело	Мономерный человеческий CD48				Димерный человеческий CD48			
	k_a	k_d	K_D	$T_{1/2}$	k_a	k_d	K_D	$T_{1/2}$
H2M1707N	1.31E+05	6.42E-04	4.92E-09	18	7.14E+05	6.59E-05	9.23E-11	175
H4H1707N	1.68E+05	6.01E-04	3.57E-09	19	3.85E+05	2.83E-05	7.36E-11	408
H2M1709N	2.92E+05	5.80E-03	1.98E-08	2	9.28E+05	2.88E-04	3.11E-10	40
H2M1710N	3.73E+04	1.46E-03	3.91E-08	8	1.12E+05	9.38E-05	8.41E-10	123
H2M1711N	6.92E+05	1.13E-03	1.64E-09	10	1.64E+06	1.02E-04	6.23E-11	113
H2M1712N	5.24E+05	6.19E-03	1.18E-08	2	1.84E+06	5.30E-04	2.88E-10	22
H2M1713N	1.61E+05	2.17E-04	1.35E-09	53	8.26E+05	1.11E-05	1.34E-11	1043
H4H1713N	1.94E+05	1.74E-04	8.93E-10	67	8.94E+05	1.90E-05	2.12E-11	609
H2M1763N	5.48E+05	6.48E-03	1.18E-08	2	1.95E+06	4.99E-04	2.56E-10	23
H4H1763N	7.69E+05	6.31E-03	8.20E-09	2	2.05E+06	5.48E-05	2.68E-11	211
H2M1764N	1.21E+05	2.85E-03	2.35E-08	4	2.59E+05	2.66E-04	1.03E-09	43
H4H1764N	1.05E+05	2.48E-03	2.36E-08	5	2.68E+05	6.05E-05	2.26E-10	191
H3M1766N	6.34E+04	1.77E-04	2.79E-09	65	1.29E+05	6.57E-05	5.10E-10	176
H4H1769P	1.93E+05	7.79E-05	4.03E-10	148	9.69E+05	1.08E-05	1.11E-11	1071
H4H1770P	5.89E+05	1.53E-04	2.59E-10	76	1.71E+06	5.54E-06	3.25E-12	2084
H4H1771P	8.05E+05	2.09E-04	2.60E-10	55	2.07E+06	1.52E-05	7.36E-12	759
H4H1772P	1.27E+05	1.76E-04	1.38E-09	66	3.76E+05	1.29E-05	3.44E-11	894
H4H1774P	1.04E+05	4.72E-05	4.54E-10	245	3.11E+05	4.65E-06	1.49E-11	2486
H4H1775P	1.45E+05	4.92E-05	3.40E-10	235	7.34E+05	1.31E-05	1.79E-11	881
H4H1778P	9.86E+04	4.69E-05	4.76E-10	246	2.94E+05	8.95E-06	3.04E-11	1291
H4H1779P	1.58E+05	3.90E-05	2.46E-10	296	7.74E+05	1.17E-05	1.51E-11	990
H4H1781P	1.70E+05	3.30E-05	1.94E-10	351	8.54E+05	1.23E-05	1.44E-11	940
H4H1789Pa	1.43E+05	4.58E-04	3.20E-09	25	3.82E+05	3.66E-05	9.58E-11	315
H2M1798N	9.14E+05	2.47E-03	2.70E-09	5	2.05E+06	2.71E-04	1.32E-10	43
H2M1811N	5.00E+04	8.49E-04	1.70E-08	14	1.44E+05	2.30E-04	1.60E-09	50

Таблица 4 (37°C)

Антитело	Мономерный человеческий CD48				Димерный человеческий CD48			
	ka	kd	K _D	T½	ka	kd	K _D	T½
H2M1707N	2.14E+05	3.14E-03	1.47E-08	4	9.20E+05	2.27E-04	2.47E-10	51
H4H1707N	2.84E+05	2.73E-03	9.63E-09	4	9.81E+05	6.42E-05	6.54E-11	180
H2M1709N	1.14E+06	4.00E-02	3.51E-08	0	1.52E+06	3.77E-04	2.48E-10	31
H2M1710N	3.40E+04	5.20E-03	1.53E-07	2	4.81E+05	4.26E-04	8.85E-10	27
H2M1711N	9.26E+05	3.02E-03	3.26E-09	4	2.08E+06	2.39E-04	1.15E-10	48
H2M1712N	8.46E+05	1.40E-02	1.66E-08	1	2.72E+06	6.85E-04	2.52E-10	17
H2M1713N	2.35E+05	6.44E-04	2.74E-09	18	1.25E+06	8.27E-05	6.63E-11	140
H4H1713N	2.86E+05	6.36E-04	2.23E-09	18	1.26E+06	4.53E-05	3.60E-11	255
H2M1763N	1.49E+06	2.01E-	1.35E-	1	3.02E+06	8.83E-	2.93E-	13
		02	08			04	10	
H4H1763N	1.33E+06	1.69E-02	1.27E-08	1	2.35E+06	6.28E-05	2.67E-11	184
H2M1764N	1.69E+05	1.60E-02	9.47E-08	1	7.02E+05	4.12E-04	5.86E-10	28
H4H1764N	1.05E+05	1.14E-02	1.09E-07	1	3.01E+05	9.94E-05	3.30E-10	116
H3M1766N	1.61E+05	6.20E-04	3.84E-09	19	9.49E+05	3.24E-04	3.42E-10	36
H4H1769P	2.25E+05	3.14E-04	1.40E-09	37	1.21E+06	3.63E-05	3.01E-11	319
H4H1770P	8.04E+05	5.33E-04	6.62E-10	22	2.23E+06	3.08E-05	1.38E-11	375
H4H1771P	1.12E+06	5.47E-04	4.88E-10	21	2.89E+06	4.81E-05	1.66E-11	240
H4H1772P	1.72E+05	1.02E-03	5.94E-09	11	9.20E+05	5.98E-05	6.50E-11	193
H4H1774P	1.30E+05	1.07E-04	8.24E-10	108	3.63E+05	1.60E-05	4.39E-11	724
H4H1775P	1.77E+05	9.48E-05	5.36E-10	122	5.22E+05	2.27E-05	4.34E-11	509
H4H1778P	1.35E+05	1.13E-04	8.37E-10	102	4.73E+05	3.53E-05	7.46E-11	327
H4H1779P	2.07E+05	1.02E-04	4.95E-10	113	7.72E+05	4.59E-05	5.94E-11	252
H4H1781P	2.26E+05	1.01E-04	4.48E-10	114	8.12E+05	4.89E-05	6.03E-11	236
H4H1789Pa	1.99E+05	1.79E-03	8.97E-09	6	2.21E+05	3.57E-05	1.61E-10	324
H2M1798N	1.41E+06	8.35E-03	5.94E-09	1	2.91E+06	2.17E-04	7.47E-11	53
H2M1811N	1.30E+05	2.95E-03	2.27E-08	4	2.65E+05	2.56E-04	9.66E-10	45

Таблица 5 (25°C)

Антитело	Мономерный CD48 обезьяны				Димерный CD48 обезьяны			
	ka	kd	K _D	T _{1/2}	ka	kd	K _D	T _{1/2}
H4H1707N	2.89E+05	3.62E-04	1.25E-09	32	8.05E+05	1.19E-03	1.48E-09	10
H4H1713N	3.15E+05	2.65E-04	8.43E-10	44	8.61E+05	2.42E-04	2.81E-10	48
H4H1763N	5.27E+05	1.24E-03	2.34E-09	9	1.33E+06	6.88E-05	5.19E-11	168
H4H1764N	8.77E+04	2.06E-04	2.34E-09	56	2.51E+05	1.32E-04	5.25E-10	88
H4H1769P	5.88E+05	3.93E-04	6.69E-10	29	4.82E+05	2.56E-05	5.31E-11	451
H4H1770P	7.20E+05	2.15E-04	2.98E-10	54	8.58E+05	1.13E-04	1.31E-10	103
H4H1771P	1.05E+06	4.77E-04	4.53E-10	24	9.39E+05	5.51E-05	5.87E-11	210
H4H1772P	4.61E+05	5.08E-04	1.10E-09	23	5.19E+05	5.02E-05	9.68E-11	230
H4H1774P	2.63E+05	7.63E-05	2.89E-10	151	3.95E+05	2.07E-05	5.25E-11	558
H4H1775P	2.91E+05	4.07E-05	1.40E-10	284	4.88E+05	6.60E-06	1.35E-11	1750
H4H1778P	2.76E+05	8.98E-05	3.25E-10	129	3.84E+05	1.77E-05	4.60E-11	654
H4H1779P	3.01E+05	1.13E-04	3.75E-10	102	5.22E+05	3.17E-05	6.06E-11	364
H4H1781P	2.98E+05	7.80E-05	2.62E-10	148	5.99E+05	2.13E-05	3.56E-11	542
H4H1789Pa	4.16E+05	1.38E-03	3.31E-09	8	6.51E+05	2.76E-04	4.23E-10	42

Таблица 6 (37°C)

Антитело	мономерный CD48 обезьяны				димерный CD48 обезьяны			
	ka	kd	K _D	T _{1/2}	ka	kd	K _D	T _{1/2}
H4H1707N	3.27E+05	1.22E-03	3.72E-09	9	1.64E+06	5.24E-03	3.20E-09	2
H4H1713N	3.20E+05	3.82E-04	1.19E-09	30	1.72E+06	5.16E-04	3.00E-10	22
H4H1763N	5.34E+05	1.33E-03	2.49E-09	9	2.42E+06	1.14E-04	4.70E-11	101
H4H1764N	2.13E+05	6.20E-04	2.91E-09	19	1.92E+05	1.42E-03	7.40E-09	8
H4H1769P	2.80E+05	1.10E-03	3.92E-09	11	6.97E+05	9.80E-05	1.41E-10	118
H4H1770P	3.96E+05	1.74E-04	4.40E-10	66	1.53E+06	1.39E-04	9.11E-11	83
H4H1771P	6.57E+05	8.77E-04	1.34E-09	13	1.64E+06	1.02E-04	6.21E-11	113
H4H1772P	3.20E+05	1.45E-03	4.53E-09	8	7.72E+05	7.31E-05	9.47E-11	158
H4H1774P	1.97E+05	2.67E-04	1.36E-09	43	5.08E+05	5.40E-05	1.07E-10	214
H4H1775P	2.60E+05	1.29E-04	4.98E-10	90	6.69E+05	3.97E-05	5.93E-11	291
H4H1778P	1.89E+05	2.53E-04	1.34E-09	46	5.25E+05	3.60E-05	6.86E-11	321
H4H1779P	2.77E+05	2.89E-04	1.04E-09	40	7.21E+05	5.98E-05	8.29E-11	193
H4H1781P	3.50E+05	3.07E-04	8.75E-10	38	8.75E+05	6.61E-05	7.55E-11	175
H4H1789Pa	4.37E+05	2.06E-03	4.71E-09	6	9.90E+05	7.68E-04	7.76E-10	15

Как показано в табл. 3-6, типичные антитела, тестируемые в данном примере, проявляли высокую аффинность связывания как с человеческим, так и с обезьяньим растворимым белком CD48. Когда бивалентный CD48 применяли в качестве анализа в жидкой фазе, наблюдалось заметное повышение аффинности связывания по сравнению с одновалентным CD48.

Пример 4. Эпитопное картирование связывания H4H1789Pa с CD48 с помощью обмена H/D

Проводили эксперименты по определению аминокислотных остатков CD48, с которыми взаимодействует H4H1789Pa. Для этой цели проводили эпитопное картирование с H/D обменом. Общее описание метода H/D обмена представлено, например, в Ehring (1999) *Analytical Biochemistry* 267(2): 252-259 и Engen and Smith (2001) *Anal. Chem.* 73: 256A-265A.

С целью картирования эпитопа CD48 для связывания H4H1789Pa с помощью H/D обмена использовали слитую конструкцию CD48-мус-мус-his ("hCD48-mmH"; SEQ ID NO:391). hCD48-mmH сначала дегликозилировали с использованием PNGase F (ПНГ-азы F) (New England BioLabs) в естественных условиях. Затем H4H1789Pa связывали ковалентной связью с антителом к человеческому IgG, иммобилизованному на гранулах агарозы (Sigma), с помощью кросслинкера BS³ (Thermo Scientific).

В эксперименте 'ассоциация-раствор/диссоциация-гранулы' (обмен-ассоциация в растворе с последующим обменом-диссоциацией в гранулах) лиганд (дегликозилированный hCD48-mmH) дейтерировали в течение 5 или 10 мин в буфере PBS, приготовленном с D₂O, а затем связывали с H4H1789Pa гранулами при инкубации в течение 2 мин. Гранулы, связанные с CD48, промывали PBS водным буфером (приготовленным с H₂O) и инкубировали половину времени обмена-ассоциации). После диссоциации связанный CD48 элюировали с гранул охлажденным льдом раствором ТФК (TFA) с низким pH. Далее элюированный CD48 расщепляли иммобилизованным пепсином (Thermo Scientific) в течение 5 мин. Полученные пептиды выделяли на хроматографической пипетке с наконечником ZipTip® и сразу же анализировали на времяпролётном ионизационном лазерном масс-спектрометре с матрицей UltrafleXtreme (MALDI-TOF)-TOF (MS).

В эксперименте 'ассоциация-в-гранулах/диссоциация-в-гранулах' (обмен с ассоциацией в гранулах с последующим обменом-диссоциацией в гранулах) CD48 сначала связывали с гранулами H4H1789Pa, а затем инкубировали в течение 5 или 10 мин в D₂O для обмена-ассоциации. Следующие стадии (обмен-диссоциация, расщепление пепсином и MS анализ) проводили как описано в методике 'ассоциация в растворе/диссоциация в гранулах'. Центроидные значения всех детектируемых пептидов рассчитывали и сравнивали для этих двух наборов соединений в экспериментах.

Результаты представлены в табл. 7а, в которой приводится количественное сравнение центроидных отношений массы-к-заряду для всех детектированных пептидов, идентифицированных методом жидкостной хроматографии-матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (LC-MALDI) MS после H/D обмена и расщепления пепсином. Хотя для большинства полученных в результате расщепления пепсином пептидов наблюдались сходные центроидные отношения массы к заряду как в экспериментах ассоциация-в-растворе/диссоциация-в-гранулах, так и в экспериментах ассоциация-в-гранулах/диссоциация-в-гранулах, три различных полученных при расщеплении пепсином пептида, соответствующих остаткам 60-76 последовательности SEQ ID NO: 384, и семь пептидов, соответствующих остаткам 107-125 последовательности SEQ ID NO: 384, стабильно показывали более высокие центроидные значения (т.е. повышенное удерживание дейтерия) в эксперименте 'ассоциация (в таблицах-асс.) в растворе/диссоциация (в таблицах-дисс.) в гранулах'. В настоящем примере положительная разница (Δ) по меньшей мере 0.20 является показателем аминокислот, защищенных связыванием с антителом. Такие остатки в таблице 7а показаны жирным шрифтом и звёздочкой (*).

Таблица 7а. Связывание H4N1789Pa с hCD48-mmH

Остатки (SEQ ID NO:384)	5 мин асс.- / 2.5 мин дисс.-обмен			10 мин асс.- / 5 мин дисс.-обмен		
	Асс. в растворе /Дисс. в гранулах	Асс. в гранулах /Дисс. в гранулах	Δ	Асс. в растворе /Дисс в гранулах	Асс. в гранулах /Дисс. в гранулах	Δ
27 – 33	804.97	804.95	0.03	804.93	804.98	-0.05
32 – 50	2001.88	2001.78	0.11	2001.68	2001.77	-0.09
45 – 59	1856.18	1856.19	-0.01	1856.37	1856.32	0.04
53 – 59	986.77	986.75	0.02	986.26	986.15	0.12
60 – 68*	1143.72	1143.33	0.39	1143.78	1143.41	0.37
60 – 76*	2195.08	2194.74	0.34	2195.13	2194.82	0.31
63 – 76*	1783.45	1783.24	0.21	1783.51	1783.26	0.25
69 – 76	1070.35	1070.29	0.06	1070.30	1070.29	0.01
77 – 94	2036.78	2036.65	0.13	2036.73	2036.87	-0.13
95 – 106	1413.74	1413.70	0.03	1413.64	1413.65	-0.01
95 – 107	1576.79	1576.86	-0.07	1576.83	1576.84	-0.02
107 – 120*	1711.01	1710.73	0.28	1710.97	1710.73	0.24
107 – 125*	2379.65	2379.19	0.47	2379.64	2379.33	0.31
108 – 120*	1547.48	1547.04	0.44	1547.38	1547.12	0.26
108 – 125*	2216.50	2216.02	0.48	2216.54	2216.15	0.39
110 – 120*	1303.49	1303.23	0.26	1303.46	1303.24	0.22
110 – 121*	1489.25	1488.79	0.46	1489.22	1488.89	0.34
110 – 125*	1972.12	1971.70	0.42	1972.10	1971.77	0.33
161 – 175	1902.09	1902.05	0.04	1902.07	1902.05	0.02
161 – 178	2257.67	2257.70	-0.02	2257.70	2257.92	-0.22
161 – 181	2557.23	2557.13	0.10	2557.09	2557.35	-0.27
163 – 175	1688.45	1688.40	0.05	1688.31	1688.29	0.01
163 – 181	2343.05	2343.03	0.02	2342.94	2343.22	-0.28
166 – 181	1893.07	1892.97	0.10	1892.89	1893.21	-0.33
168 – 181	1672.12	1672.13	-0.02	1672.14	1672.21	-0.07
225 – 236	1318.53	1318.53	-0.01	1318.51	1318.63	-0.12
225 – 248	2828.26	2828.14	0.12	2828.09	2828.30	-0.21
228 – 248	2498.76	2498.69	0.07	2498.71	2498.83	-0.12
237 – 248	1528.63	1528.56	0.07	1528.49	1528.58	-0.08

Результаты H/D обмена, приведённые в табл. 7а, показывают, что две области (соответствующие аминокислотам 60-76 и 107-125 последовательности SEQ ID NO:384) защищены от протонного обмена-диссоциации с помощью связывания H4N1789Pa с этими специфическими эпитопами на CD48 после обмена-диссоциации. Так как у пептидов, соответствующих остаткам 69-76, не наблюдается заметной разницы масс, то область N-концевого эпитопа можно уменьшить до остатков 60-68 последовательности SEQ ID NO: 384. Следовательно, два сегмента (соответствующих аминокислотам 60-76 и 107-125 последовательности SEQ ID NO: 384) на CD48 определяются методом H/D обмена как эпитоп прерывистого типа для связывания антитела H4N1789Pa с растворимым человеческим белком CD48. Эти области взаимодействия антитела локализованы в Ig Домене 1 белка CD48 и схематически показаны на фиг. 1.

Для подтверждения обоснованности и точности вышеуказанного эпитопного картирования проводили дополнительные эксперименты с применением контрольного антитела, содержащего определённый предварительно эпитоп. В частности, проводили эксперименты по обмену H/D с применением описанной выше конструкции CD48-mmH (SEQ ID NO: 391) и анти-Мус антитела 9E10. Эпитоп Мус соответствует аминокислотам 195-216 последовательности SEQ ID NO:391.

Все методы в этих подтверждающих экспериментах были такими же, как в описанных выше экспериментах с H4N1789Pa, за исключением того, что в качестве тестируемого антитела использовали антитело против Мус 9E10. Результаты, полученные в подтверждающих экспериментах с антителом против Мус, представлены в табл. 7b. (Следует отметить, что нумерация остатков в первой графе в табл. 7b соответствует фактической нумерации аминокислот в конструкции hCD48-mmH [SEQ ID NO: 391], тогда как нумерация остатков в первой графе табл. 7а скорректирована таким образом, чтобы соответствовать номеру аминокислоты в полипептиде полноразмерного человеческого CD48 [SEQ ID NO: 384]). Как и в предыдущем случае, положительная разница (Δ) по меньшей мере 0.20 является показателем аминокислот, защищенных связыванием с антителом. Такие остатки показаны жирным шрифтом и звёздочкой (*) в табл. 7b.

Таблица 7b. Связывание 9E10 с hCD48-mmH

Остатки (SEQ ID NO:391)	5 мин асс.- / 2.5 мин дисс.-обмен			10 мин асс.- / 5 мин дисс.-обмен		
	Асс. в растворе /Дисс. в гранулах	Асс. в гранулах /Дисс. в гранулах	Δ	Асс. в растворе /Дисс в гранулах	Асс. в гранулах /Дисс. в гранулах	Δ
1-7	804.93	804.91	0.02	804.99	804.95	0.04
19-33	1856.16	1856.24	-0.09	***	***	
34-50	2194.74	2194.68	0.06	2194.75	2194.64	0.10
37-50	1783.23	1783.21	0.02	1783.27	1783.19	0.08
43-50	1070.04	1070.07	-0.03	1070.09	1070.08	0.01
51-68	2036.51	2036.52	0.00	2036.53	2036.50	0.02
69-80	1413.96	1413.89	0.07	1413.78	1413.80	-0.02
69-81	1576.94	1577.07	-0.13	1577.05	1577.09	-0.04
81-94	1710.59	1710.62	-0.02	1710.59	1710.57	0.03
81-99	2379.16	2379.23	-0.07	2379.26	2379.24	0.02
82-94	1546.91	1546.84	0.07	1546.90	1546.84	0.06
82-99	2215.89	2215.89	0.00	2215.88	2215.87	0.00
84-94	1303.32	1303.34	-0.02	1303.29	1303.20	0.09
84-99	1972.13	1972.14	-0.02	1972.21	1972.11	0.10
135-155	2556.75	2556.64	0.12	2556.71	2556.66	0.05
137-145	1186.27	1186.33	-0.06	1186.27	1186.29	-0.02
137-155	2342.71	2342.93	-0.22	2342.99	2342.94	0.05
140-155	1891.85	1891.90	-0.05	1891.90	1891.92	-0.02
199-210	1318.80	1318.57	0.22	1318.59	1318.61	-0.02
199-222*	2830.27	2828.66	1.61	2829.99	2828.63	1.36
202-222*	2500.60	2499.30	1.30	2500.31	2499.28	1.03
211-220*	1255.00	1254.38	0.62	1254.86	1254.38	0.48
211-222*	1529.30	1528.69	0.60	1529.21	1528.76	0.45

Как и предполагалось, эпитоп, узнаваемый антителом 9E10, идентифицируется как область, определяемая аминокислотами 199-222 последовательности SEQ ID NO: 391. Таким образом, результаты, представленные в табл. 7b, подтверждают, что метод Н/Д обмена, применявшийся в данном примере, можно использовать для надёжной и точной идентификации аминокислотных остатков в полипептидном антигене, с которым взаимодействует антитело.

Пример 5. Блокада антителом взаимодействия CD48-2B4, количественно определяемая методом ELISA

Способность человеческих моноклональных антител против CD48 блокировать связывание человеческого CD48 и CD48 обезьяны с когнатным человеческим лигандом, человеческим 2B4, количественно определяли конкурентным ИФА (ELISA) в сэндвич варианте (табл. 8). Постоянные количества биотинилированного димерного человеческого белка CD48, экспрессированного в виде слияния с мышиным IgG2a Fc ("bio-hCD48-mFc" [SEQ ID NO: 387]), или мономерного CD48 обезьяны, экспрессированного с хвостом (тэгом), состоящим из 2 тус и одного 6-His эпитопов ("mfCD48-mmH" [SEQ ID NO: 386]), по отдельности титровали различными количествами антител. Эти комплексы антитело-белок инкубировали (1 ч, 25°C) перед тем, как переносить их на микротитрационные планшеты, на которых иммобилизована димерная конструкция, экспрессирующая человеческий 2B4 рецептор, слитый либо с человеческим IgG1 (h2B4-hFc [R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN, Cat. No. 1039-2B]), либо с мышиным IgG2a Fc (h2B4-mFc [SEQ ID NO: 389]). Через 1 ч при 25°C лунки отмывали и связанный человеческий CD48 детектировали стрептавидином, конъюгированным с пероксидазой хрена (HRP), а обезьяний CD48 детектировали с применением конъюгированного с HRP поликлонального антитела против тус. Образцы ELISA проявляли раствором ТМВ с протеканием колориметрической реакции и гасили серной кислотой, а затем считывали поглощение при 450 нм на планшет-ридере Victor X5. По этим данным строили сигмоидальные кривые доза-эффект с помощью программы Prism™. Вычисленную величину IC₅₀, определяемую как концентрация антитела, необходимая, чтобы блокировать 50% связывания hCD48 или mfCD48 с 2B4, применяли в качестве показателя блокирующей активности. (Табл. 8 и 9, NB = связывание не наблюдается)

Таблица 8

Антитело	h2B4-hFc + bio-hCD48-mFc IC ₅₀ (M)	h2B4-hFc + mfCD48-mmH IC ₅₀ (M)
H2M1707N	2.2E-11	2.3E-11
H2M1709N	4.5E-11	1.2E-10
H2M1710N	5.8E-10	3.7E-10
H2M1711N	5.9E-12	2.9E-11
H2M1712N	1.4E-11	1.7E-11
H2M1713N	2.6E-11	2.4E-11
H2M1763N	8.8E-12	1.3E-11
H2M1764N	6.4E-11	2.4E-10
H3M1766N	NB	NB
H2M1798N	5.0E-12	NB
H2M1811N	4.9E-10	2.2E-10

Таблица 9

Антитело	h2B4-mFc + bio-hCD48-mFc IC ₅₀ (M)	h2B4-mFc + mfCD48-mmH IC ₅₀ (M)
H2M1707N	8.6E-12	4.9E-12
H4H1707N	2.2E-11	4.5E-11
H2M1710N	4.9E-10	2.6E-10
H2M1711N	4.1E-12	7.7E-13
H2M1713N	2.2E-11	2.5E-12
H4H1713N	1.8E-11	3.4E-12
H2M1763N	5.5E-12	2.3E-12
H4H1763N	7.4E-12	7.2E-12
H2M1764N	2.9E-11	6.2E-11
H4H1764N	7.6E-11	1.6E-10
H4H1769P	1.5E-11	1.8E-11
H4H1770P	2.0E-11	2.2E-11
H4H1771P	9.9E-12	2.2E-12
H4H1772P	1.4E-11	4.4E-12
H4H1774P	2.5E-11	1.6E-11
H4H1775P	4.4E-11	4.3E-11
H4H1778P	5.6E-11	8.4E-12
H4H1779P	1.6E-11	5.7E-12
H4H1781P	1.8E-11	8.1E-12
H4H1789Pa	5.3E-11	3.8E-11

Как показано в табл. 8 и 9, все тестируемые антитела эффективно блокировали взаимодействие между CD48 и 2B4.

Пример 6. Блокада антителом высвобождения IFN-гамма в первичных человеческих PBMC

Способность человеческих моноклональных антител против CD48 по настоящему изобретению блокировать активацию первичных человеческих мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC) количественно определяли, анализируя высвобождение IFN γ . Человеческие PBMC выделяли из концентрата лейкоцитов от нескольких доноров (Leukopak, New York Blood Center, New York, NY) центрифугированием в градиенте Ficoll-Нугауе. Клетки ресуспендировали в среде RPMI-1640, дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой с конечной концентрацией 1 млн/мл, и засевали в 96-луночные микротитрационные планшеты (200 мкл на лунку). Клетки инкубировали с различными количествами CD48-специфических антител (1 ч, 37°C), затем добавляли агонистические антитела против CD3 (B&D Pharmingen, San Jose, California, Cat# 555336) и против CD28 (B&D Pharmingen, San Jose, California, Cat# 555725) (оба в конечной концентрации 40 нг/мл), предварительно смешанные с белком G (в конечной концентрации 0.8 мг/мл, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, Cat# P4689). Через 48 ч при 37°C и 5% CO₂ супернатанты собирали и определяли концентрацию IFN γ , применяя набор ELISA (B&D Biosciences, San Jose, California, Cat# 555142) в соответствии с протоколом производителя. По этим данным строили сигмоидальные кривые доза-эффект с помощью программы PrismTM. Вычисленную величину IC₅₀, определяемую как концентрация антитела, необходимую, чтобы блокировать 50% максимального высвобождения IFN γ , применяли в качестве показателя блокирующей активности. (Табл. 10-12, NB = связывание не наблюдается; ND = не определяли; NC = данные не сходящиеся).

Таблица 10

	IC ₅₀ (M) для ингибирования высвобождения IFN-гамма				
Антитело	Донор 1	Донор 2	Донор 3	Донор 4	Донор 5
H2M1707N	4.9E-11	3.0E-11	1.1E-10	1.7E-10	1.5E-11
H2M1709N	4.8E-11	5.7E-11	1.2E-10	1.1E-10	3.2E-11
H2M1763N	4.9E-11	3.4E-11	1.3E-10	7.5E-11	1.9E-11
H2M1798N	4.3E-11	3.4E-11	9.5E-11	5.7E-10	6.0E-11
H2M1764N	2.7E-11	1.1E-10	1.9E-10	9.5E-11	1.9E-11
H2M1711N	NB	NB	NB	NB	NB
H2M1710N	7.8E-10	1.9E-10	1.1E-06	1.5E-09	2.7E-10
H2M1712N	2.0E-11	2.8E-11	7.2E-11	4.8E-11	1.1E-11
H3M1766N	NB	NB	NB	NB	NB
H2M1811N	9.1E-11	4.6E-10	8.3E-11	4.8E-10	9.4E-11
H2M1713N	2.1E-11	7.6E-11	NB	1.1E-10	1.1E-11

Таблица 11

	IC ₅₀ (M) для ингибирования высвобождения IFN-гамма	
Антитело	Донор 6	Донор 7
H2M1707N	9.3E-12	1.9E-11
H2M1763N	2.6E-11	1.8E-11
H2M1764N	1.0E-10	Не тестировали
H2M1710N	5.0E-11	1.4E-10
H2M1713N	2.2E-11	1.0E-10
H4H1769Pa	NB	NC
H4H1770P	NB	NB
H4H1771P	NB	NB
H4H1772P	2.0E-12	2.2E-11
H4H1774P	2.5E-11	9.5E-12
H4H1775P	NC	5.1E-12
H4H1778P	9.8E-12	NC
H4H1779P	1.7E-12	1.5E-11
H4H1781P	3.6E-11	1.5E-11
H4H1789Pa	1.2E-11	1.8E-11

Таблица 12

	IC ₅₀ (M) для ингибирования высвобождения IFN-гамма			
Антитело	Донор 8	Донор 9	Донор 10	Донор 11
H4H1707N	NC	5.10E-11	NC	NC
H4H1763N	8.60E-12	9.30E-12	1.00E-12	3.40E-12
H4H1764N	5.30E-12	3.10E-11	5.10E-12	2.30E-11
H4H1769Pa	NB	5.70E-12	NB	1.90E-11
H4H1771P	NC	NB	NB	1.50E-11
H4H1772P	NB	NC	1.40E-12	8.60E-11
H4H1775P	3.10E-12	2.30E-12	2.00E-11	NC
H4H1789Pa	3.70E-11	1.60E-11	1.30E-11	1.30E-11

Как показано в табл. 10, 11 и 12, большинство тестируемых антител эффективно блокировали высвобождение the IFN γ в первичных человеческих PBMC.

Пример 7. Блокада высвобождения IFN-гамма в анализах реакции первичных человеческих смешанных лейкоцитов (MLR)

Способность человеческих моноклональных антител против CD48 блокировать активацию первичных человеческих клеток периферической крови (PBMC, МКПК) количественно определяли анализом реакции смешанных лейкоцитов (табл. 13 и 14). Человеческие PBMC выделяли из концентрата лейкоцитов (Leukopak, New York Blood Center, New York, NY) или из образцов цельной крови (полученных в соответствии с собственной программой сбора (образцов) градиентным центрифугированием на Ficoll-Нураque). Клетки ресуспендировали в среде RPMI- 1640, дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой до конечной концентрации 1 миллион/мл. Свежевыделенные клетки смешивали с предварительно облученными клетками от другого донора в соотношении 10:1 и засевали в 96-луночные микротитрационные планшеты (200 мкл на лунку). Сразу же после засевания клеток добавляли антитела до конечной концентрации от 0.01 до 10 nM. Клетки инкубировали в течение 7 дней при 37°C и 5% CO₂. Супернатанты собирали и определяли концентрацию IFN γ , применяя набор ELISA (B&D Biosciences, San Jose, California, Cat# 555142) в соответствии с протоколом производителя. По этим данным строили сигмоидаль-

ные кривые доза-эффект с помощью программы Prism™. Уровень блокады IFN γ определяли как разницу между максимальными и минимальными значениями на кривых, построенных по данным доза-эффект, нормализованным по максимальному значению ("блокада %" в табл. 13 и 14; "nb" = связывание не наблюдается; NC = данные не сходящиеся). Вычисленную величину IC₅₀, определяемую как концентрация антитела, необходимую, чтобы блокировать 50% максимального высвобождения IFN γ , применяли в качестве показателя блокирующей активности (Табл. 14).

Таблица 13

Антитело	Блокирование в % для девяти индивидуальных доноров (D1-D9)								
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9
H4H1769Pa	nb	60	39	nb	43	60	51	40	nb
H4H1771P	78	79	88	nb	47	50	36	nb	32
H4H1772P	nb	65	62	39	62	63	58	25	59
H4H1775P	42	77	87	37	70	72	69	22	60
H4H1789Pa	65	66	88	36	89	82	75	65	66
H4H1707N	66	87	78	20	62	77	62	42	60
H4H1763N	59	89	68	52	63	75	48	30	53
H4H1764N	69	46	80	nb	75	59	48	nb	nb
Orencia®	nb	52	nb	nb	68	80	53	58	75
Amevive®	54	53	76	66	78	40	79	nb	nb
belatacept	81	77	74	90	82	83	80	64	66

Таблица 14

Донор	H4H1763N		H4H1789Pa	
	Блокирование в %	IC ₅₀ (M)	Блокирование в %	IC ₅₀ (M)
D1	59	$\sim 1.0 \times 10^{-11}$	65	$\sim 1.4 \times 10^{-12}$
D2	89	NC	66	$\sim 9.3 \times 10^{-12}$
D3	68	$\sim 6.4 \times 10^{-12}$	88	NC
D4	52	2.1×10^{-10}	36	2.3×10^{-10}
D5	63	$\sim 2.7 \times 10^{-11}$	89	$\sim 9.0 \times 10^{-11}$
D6	75	2.3×10^{-11}	82	2.8×10^{-12}
D7	48	NC	75	NC
D8	30	$\sim 3.7 \times 10^{-9}$	65	2.9×10^{-11}
D9	53	$\sim 4.1 \times 10^{-9}$	66	1.8×10^{-10}
D10	79	$\sim 8.4 \times 10^{-11}$	77	$\sim 5.0 \times 10^{-11}$
D11	72	7.3×10^{-11}	80	$\sim 9.2 \times 10^{-11}$
D12	79	$\sim 5.6 \times 10^{-11}$	55	$\sim 3.0 \times 10^{-10}$
D13	72	9.2×10^{-11}	64	$\sim 9.6 \times 10^{-11}$
D14	90	6.3×10^{-11}	83	2.0×10^{-10}
D15	82	$\sim 5.9 \times 10^{-14}$	95	$\sim 2.7 \times 10^{-12}$
D16	90	7.6×10^{-12}	85	$\sim 1.2 \times 10^{-11}$

Как показано в табл. 13 и 14, все тестируемые антитела эффективно блокировали высвобождение IFN γ в реакции первичных человеческих смешанных лимфоцитов (PBMC MLR). Способность кандидатных антител против CD48 эффективно блокировать высвобождение IFN γ в первичных человеческих PBMCs, продемонстрированная в примерах 6 и 7, говорит о том, что эти антитела применимы для блокады неадекватных аутоиммунных реакций при таких заболеваниях и состояниях, как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, гомологичная (вторичная) болезнь, воспалительное заболевание кишечника, аллергия, целиакия (глютеновая болезнь), псориаз, астма и т.п.

Пример 8. Блокада антителом высвобождения человеческих цитокинов у мышей Rag2^{-/-}γ_c^{-/-}, реконструированных с использованием человеческих гемопоэтических стволовых клеток

Способность человеческих моноклональных антител против CD48 блокировать активацию человеческих иммунных клеток *in vivo* определяли количественно на химерной животной модели, представляющей собой иммунодефицитных Rag2^{-/-}γ_c^{-/-} мышей, клетки которых реконструированы с использованием человеческих гемопоэтических стволовых клеток. Животных реконструировали с использованием человеческих стволовых клеток вскоре после рождения и реконструкцию подтверждали проточной цитометрией. Полностью реконструированным животным (в возрасте 12-16 недель) вводили в виде внутрибрюшинной инъекции 5 мг/кг CD48-специфических антител или соответствующий изотипный контроль (человеческое IgG4(S108P) антитело собственного производства), а через 24 ч вводили агонистическое мышиное антитело против человеческого CD3 (ОКТ3, 1 мкг/животное, IP инъекция, BioLegend, San Diego, California, Cat#317315) или изотипный контроль (мышиное IgG2a антитело собственного производства). Образцы крови получали через 24 ч после стимуляции и сывороточные уровни девяти человеческих цитокинов определяли количественно с применением наборов для мультиплексного анализа MSD (Human Proinflammatory 9-Plex Ultra-Sensitive Kit, MesoScale Discovery, Gaithersburg, Maryland, Cat#K15007C-2) в соответствии с протоколом производителя. Оба тестируемых антитела ингибировали продуцирование человеческих цитокинов (табл. 15 и 16).

Таблица 15

Экспериментальная группа	Сывороточный уровень цитокинов (пг/мл)				
	IFN γ	IL-6	IL-10	TNF α	IL-2
IgG2a +	206.5 \pm 30.1	145.9 \pm 18.5	394.0 \pm 37.8	261.0 \pm 25.6	173.2 \pm 21.4
hlgG4mut					
IgG2a + H4H1763N	166.3 \pm 9.8	153.9 \pm 13.7	343.8 \pm 15.0	301.2 \pm 16.8	194.7 \pm 11.5
IgG2a + H4H1789Pa	185.6 \pm 14.5	169.1 \pm 13.1	380.1 \pm 11.5	326.3 \pm 27.3	184.9 \pm 15.5
ОКТ3	8383.1 \pm 425.8	1144.1 \pm 120.6	21128.3 \pm 1276.0	1457.4 \pm 69.4	2900.6 \pm 209.7
ОКТ3 + hlgG4mut	5967.7 \pm 1659.4	1124.4 \pm 190.1	3853.8 \pm 742.3	2668.4 \pm 555.6	521.6 \pm 85.9
ОКТ3 + H4H1763N	493.9 \pm 55.4	180.2 \pm 12.4	536.2 \pm 34.0	497.1 \pm 56.6	295.1 \pm 35.3
ОКТ3 + H4H1789Pa	617.0 \pm 116.9	249.0 \pm 38.8	460.9 \pm 30.2	339.4 \pm 20.7	244.4 \pm 15.3

Таблица 16

Экспериментальная группа	Сывороточный уровень цитокинов (пг/мл)			
	IL-8	IL-12 p70	IL-1 β	GM-CSF
IgG2a + hlgG4mut	2186.8 \pm 885.4	202.7 \pm 7.3	490.7 \pm 37.7	177.7 \pm 14.8
IgG2a + H4H1763N	5808.0 \pm 926.0	217.9 \pm 10.4	437.4 \pm 26.7	175.6 \pm 10.3
IgG2a + H4H1789Pa	2740 \pm 651	213.4 \pm 11.4	408.8 \pm 15.9	172.3 \pm 7.7
ОКТ3	5241.8 \pm 1237.0	225.6 \pm 13.0	445.0 \pm 8.8	1107.7 \pm 90.9
ОКТ3 + hlgG4mut	19899.0 \pm 3138.1	279.0 \pm 18.2	603.9 \pm 41.4	676.3 \pm 59.2
ОКТ3 + H4H1763N	3381.0 \pm 1169.0	182.1 \pm 10.5	410.4 \pm 22.4	243.3 \pm 10.4
ОКТ3 + H4H1789Pa	1585.7 \pm 269.2	206.3 \pm 4.2	395.0 \pm 16.4	559.3 \pm 76.8

Как показано в табл. 15 и 16, оба тестируемых антитела эффективно блокировали высвобождение цитокинов, индуцированное поликлональной стимуляцией человеческих иммунных клеток в химерной *in vivo* системе (мыши Rag2^{-/-}γ_c^{-/-}, реконструированные с помощью человеческих гемопоэтических стволовых клеток).

Пример 9. Ингибирование антителом потери в весе и пролонгированной выживаемости на ксенотрансплантационной модели гомологичной болезни (GvHD)

Способность человеческого моноклонального антитела против CD48, H4H1789Pa блокировать ак-

тивацию человеческих иммунных клеток *in vivo* определяли, используя ксеногенную животную модель гомологичной болезни (трансплантат-против-хозяина, GvHD), развившейся у иммунодефицитных NOD/scid/ $\gamma_c^{-/-}$ (NSG) мышей, которым пересадили человеческие мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC). Восьминедельным мышам внутривенно вводили свежесыведенные PBMC здоровых нормальных добровольцев (День 0). Скорость приживления трансплантата оценивали как процентное содержание клеток, позитивных к человеческому поверхностному маркеру CD45, (детектируемое точной цитометрией) в периферической крови через три дня после инъекции PBMC. Введённая внутрибрюшинно за 24 ч до индукции человеческими PBMC разовая доза H4N1789Pa (10 мг/кг) полностью ингибировала приживление человеческих клеток (<10% клеток в "воротах" для лимфоцитов по сравнению с ~99% в крови мышей, получавших изотипный контроль).

У 100% интактных животных наблюдалось успешное приживление человеческих клеток, приведшее к развитию симптомов GvHD (потеря в весе, "сухость, сторбленность", взъерошенная шерсть, слабость и т.д.), через 7-8 дней после инъекции PBMC. У мышей, которым на 3 День вводили внутрибрюшинно разовую дозу H4N1789Pa (10 мг/кг), наблюдались замедление потери в весе (статистически значимое на 10 День) и тенденция к пролонгированной выживаемости (фиг. 2). Кроме того, определяли уровни человеческих цитокинов в сыворотке, полученной из терминальной крови (День 13 или ранее), используя набор MSD для мультиплексных анализов (Human Proinflammatory 9-Plex Ultra-Sensitive Kit, MesoScale Discovery, Gaithersburg, MD, Cat. No. K15007C-2) в соответствии с протоколом производителя. Обработка с помощью H4N1789Pa дала пониженные уровни человеческого IL-8 (55.2 ± 21.3 пг/мл по сравнению с 142.7 ± 22.2 пг/мл в группе изотипного контроля), IL-10 (85.4 ± 2.6 пг/мл по сравнению с 171.8 ± 44.2 пг/мл), IL-6 (20.5 ± 12.3 пг/мл по сравнению с 30.0 ± 8.9 пг/мл) и TNF α (35.3 ± 4.5 пг/мл по сравнению с 51.6 ± 1.1 пг/мл). Не наблюдалось никакого снижения уровней человеческого GM-CSF (554.9 ± 131.8 пг/мл по сравнению с 348.9 ± 20.7 пг/мл) и IFN γ (4.8 ± 0.9 нг/мл по сравнению с 5.0 ± 0.5 нг/мл). Уровни человеческого IL-1 β , IL-2 и IL-12p70 были ниже предела обнаружения.

Как показано на фиг. 2, антитело против CD48, H4N1789Pa замедляло потерю в весе ($p < 0.05$, тест множественного сравнения Даннета) и продлевало выживаемость у ксеногенной модели GvHD (мыши NSG с трансплантатированными человеческими PBMC). Эти результаты подтверждают возможность применения антител против CD48 в терапии GvHD.

Пример 10. Клинические испытания антитела к CD48 в качестве лекарственного средства против целиакии (глютеновой болезни)

Глютеновая болезнь является хронической HLA-DQ2 или DQ8-ограниченной CD4+ Т-клеточно-опосредованной энтеропатией, являющейся результатом секреции интерферона- γ в ответ на специфические пищевые деамидированные глютеносвязывающие пептиды пшеницы, ячменя и ржи, обладающие высокой аффинностью связывания с этими специфическими молекулами HLA класса II.

6-недельное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для доказательства механизма проводили с целью оценить эффективность, безопасность и переносимость лечения антителом против CD48 доказанной с помощью биопсии бессимптомной целиакии, вызванной пероральным приёмом глютена. Двенадцати пациентам (рандомизация 3:1) внутривенно в виде однократной инфузии вводили 12 мг/кг антитела против CD48 по изобретению (например, H4N1789Pa) или плацебо.

Пациенты, включённые в это исследование, были на безглютеновой диете по меньшей мере в течение 2 лет (ежедневный приём глютена ≤ 5 мг), у них отсутствовала непереносимость глютена в течение 8 недель, они имели положительный HLA-DQ2 генотип, отрицательную реакцию на антитела против трансаминазы (анти-TGA) и отрицательную ELISpot реакцию на PBMC интерферон- γ при инкубации с глиадином.

Через две недели после плацебо-контролируемого лечения все пациенты получали дозу глютена 16 г в день (эквивалентную, примерно, четырём кускам хлеба в день) в течение 3 дней в виде мучной суппении, смешанной с апельсиновым соком или соевым молоком.

Симптомы целиакии регистрировали в ежедневнике симптомов, начиная за две недели до, во время и кончая спустя две недели после введения глютена, регистрировали наличие и тяжесть (по трёхбалльной шкале) тошноты, метеоризма, боли в животе, сонливости, рвоты, диареи и других симптомов.

Биопсию тонкого кишечника проводили, отбирая образец ткани из второй половины двенадцатиперстной кишки с целью анализа на мРНК, гистологии, иммуногистохимического анализа, определения соотношения высота ворсин/глубина крипт (Vh/Cd, BB/GK) и подсчёта внутриэпителиальных лимфоцитов (IEL, ВЭЛ), через две недели после рандомизации и через 2 недели после перорального введения глютена. Общую структуру слизистой тонкого кишечника оценивали по модифицированной классификации Марша. Нормальная слизистая (0 по шкале Марша), слабо выраженное воспаление с внутриэпителиальным лимфоцитозом (I по шкале Марша), слабо выраженное воспаление с внутриэпителиальным лимфоцитозом и гиперплазией крипт (II по шкале Марша), и "золотой стандарт" для установления диагноза "целиакия" с внутриэпителиальным лимфоцитозом, гиперплазией крипт и атрофией ворсин (III по шкале Марша).

Перед пероральным введением глютена и через одну и 2 недели после введения глютена у пациен-

тов (все HLA-DQ2 или DQ8) брали образцы периферической крови и очищенные Т-лимфоциты инкубировали с деамидированными и контрольными пептидами гиадина (нативным @-гиадином₅₇₋₇₃ и вариантом Q65E). Т-клеточный ответ у этих субъектов количественно анализировали, определяя разницу IFN- γ ELISpot ответа на деамидированный пептид по сравнению с ответом на нативный пептид @-гиадин₅₇₋₇₃, и нормализовали по IFN- γ ELISpot ответу на пан-HLA-DR эпитоп гемагглютинаина вируса гриппа пептид HA307-319, который, как можно было ожидать, не изменяется после введения глютенa.

Безопасность и переносимость оценивали при медосмотре пациента, с помощью клинического лабораторного исследования и с помощью сообщений о нежелательном явлении.

Основным критерием оценки, через 2 недели после введения глютенa, являлось улучшение медианного индекса Vh/Cd. Вторичные критерии оценки включали улучшение общей гистологической оценки интестинальной биопсии по шкале Марша, снижение ежедневной оценки симптомов целиакии и ослабление PBMC интерферон- γ ELISpot ответа на введение пептида @-гиадина₅₇₋₇₃. Эксплоративная конечная точка включала изменение ткани и мРНК WB, фенотипы Т-клеток периферической крови, медианное число IEL ткани и сывороточные цитокины, определяемые методом ELISA (ИФА).

Пример 11. Клинические испытания антитела к CD48 в качестве лекарственного средства против системной красной волчанки (SLE, CKB)

SLE является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся множеством нарушений иммунной системы, включая выработку аутоантител к эндогенным нуклеиновым кислотам апоптоза, которые могут вызвать воспаление и поражение тканей. Активируется как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ. Аутоантитело-содержащие иммунные комплексы и хронические вирусные инфекции стимулируют Типа I интерфероны, которые регулируют как наследственную, так и адаптивную иммунную систему, включая Т-клетки, В-клетки, дендритные клетки и NK клетки, образующие бессменный цикл аутоиммунитета.

12-недельное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для доказательства механизма проводили с целью оценить эффективность, безопасность и переносимость лечения антителом против CD48A стойкой SLE от слабой до умеренной и до тяжелой. Двадцати пациентам (рандомизация 4:1) внутривенно в виде однократной инфузии вводили 12 мг/кг антитела против CD48 по изобретению (например, H4H1789Pa) или плацебо. Пациентов регулярно оценивали с помощью индекса активности системной красной волчанки (CKB) [Safety of Estrogens and Lupus Erythematosus National Assessment (SELENA)-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)], индекса вспышки CKB (SLE Flare Index) и критерия общей оценки врача (PGA). Биологические маркеры для оценки включали: (i) CD20+ В-клетки и CD138+ плазматоидные клетки, CD40L⁺ Т-клетки, антитела к дцДНК, антинуклеарные антитела (ANA, ANA), иммуноглобулины (IgG, IgM, IgE и IgA) и компоненты комплемента C1q, C3, C4 и C5a; (ii) уровни цитокинов, включая интерферон- α и интерферон- γ , IL-10, IL-6, IL-15, IL-21 и BlyS методом ELISA (ИФА); (iii) общее число циркулирующих Т, В, NK и Т-регуляторных клеток с анализом поверхностных маркеров методом FACS; и/или (iv) количественное определение изменения числа лейкоцитов в цельной крови (например, нормализация лейкопении) и соответствующей генной регуляции мРНК в коже. Лабораторные измерения могли включать также серийные разведения РК и антител против лекарств.

Главные критерии включения в исследование/исключения из исследования: (i) взрослые пациенты в возрасте от 18 до 70 лет; (ii) стойкая активность заболевания SLE в течение по меньшей мере двух месяцев до скрининга и (iii) соблюдение режима без приема лекарственных средств или неизменяемой схемы лечения низкими дозами преднизона, противомаларийных препаратов, NSAID (НСПВС), азатиоприна или микофенолата мофетила.

Пациенты, выбранные для данного исследования, имели поддающиеся измерению количества антител к дцДНК, к антигену Смита, к RNP или к антигенам синдрома Шегрена. Исключали пациентов с активным волчаночным нефритом, требующим лечения гемодиализом, циклофосфамидом или высокими дозами преднизона. Исключали пациентов с серьезной инфекцией в течение четырех недель в анамнезе.

Эффективность оценивали по уменьшению количества антител к дцДНК и повышению в комплементе C3 и C4 между исходным уровнем и уровнем на 4 неделе лечения с помощью антитела к CD48. Эксплоративные конечные точки включали критерии SELENA-SLEDAI, PGA и индекс SLE Flare (вспышки). Безопасность и переносимость оценивали с помощью врачебного осмотра, клинических лабораторных тестов и сообщений о нежелательных явлениях.

Пример 12. Клинические испытания антитела к CD48 в качестве лекарственного средства против псориаза

Патофизиология псориаза связана с aberrантными воспалительными реакциями, опосредованными Th1 и Th17 лимфоцитами, приводящими к секреции цитокинов, хемокинов и факторов роста, которые могут активировать и пролиферировать кератиноциты. Эти процессы приводят к заметной инфильтрации лейкоцитов и утолщению слоя эпидермиса, которое характеризует особенность патологии псориазных бляшек.

12-недельное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для проверки обоснованности

концепции проводили с целью оценить эффективность, безопасность и переносимость лечения антителом к CD48A (например, H4H1789Pa) от умеренного до тяжёлого псориаза. Двадцати пациентам (рандомизация 4:1) внутривенно в виде однократной инфузии вводили 12 мг/кг антитела против CD48 или плацебо. Пациентов регулярно оценивали с применением индекса активности в баллах по шкале расчёта (PASI) (Индекса распространённости и тяжести псориаза, Psoriasis Area and Severity Index) общей оценки врача в баллах (PGA), DLQ (ДИКЖ, дерматологического индекса качества жизни), фотографии, результатов клинических наблюдений и лабораторных исследований, включая РК и антитела против лекарств.

Эффективность оценивали по изменению PASI между исходным уровнем и уровнем на 8 неделе лечения антителом против CD48. Основным критерием оценки являлось улучшение на 75% оценки PASI между исходным уровнем и уровнем на 8 неделе. Вторичные критерии оценки включали улучшение на 50% оценок PASI, PGA и DLQ между исходным уровнем и уровнем на 8 неделе. Безопасность и переносимость оценивали с помощью врачебного осмотра, клинических лабораторных тестов и сообщений о нежелательных явлениях.

Главные критерии включения в исследование/исключения из исследования: (i) взрослые пациенты в возрасте от 18 до 70 лет; (ii) хронический бляшечный псориаз в течение по меньшей мере шести месяцев; (iii) BSA (площадь поверхности тела) $\geq 10\%$; (iv) PASI ≥ 12 ; (v) кандидат на системную или фототерапию; (vi) в настоящее время не применяет системной терапии или не применяет в точно определённые периоды выведения из организма; и/или (vii) не было ранее прерывания биологической терапии псориаза, вызванного её неэффективностью.

Пример 13. Клинические испытания антитела к CD48 в качестве лекарственного средства против язвенного колита

Патофизиология язвенного колита характеризуется гиперреактивным CD4⁺ Т-клеточным адаптивным иммунным ответом в кишечной стенке, специфическим к симбиотической флоре кишечника. Активированные Th1 и Th17 лимфоциты высвобождают провоспалительные хемокины и цитокины, которые вызывают рекрутинг нейтрофилов и моноцитов в кишечнике. Блокада совместной стимуляции антителом к CD48 имеет потенциал предотвратить активированное бактериями взаимодействие APCs с наивными Т-хелперными клетками, которое усиливает и поддерживает хронический воспалительный ответ слизистой оболочки.

12-недельное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для проверки обоснованности концепции проводили с целью оценить эффективность, безопасность и переносимость 4-недельного лечения антителом к CD48A от умеренных до тяжёлых симптомов язвенного колита. Семидесяти пациентам (рандомизация 1:1) внутривенно в виде однократной инфузии вводили 12 мг/кг антитела против CD48 (например, H4H1789Pa) или плацебо. Возраст пациентов, участвовавших в данном исследовании, составлял 18-70 лет, у них при массовом обследовании был диагностирован язвенный колит с оценкой индекса активности заболевания (по 12-балльной шкале) 6-10 включительно. Пациенты проходили лечение аминосалицилатом по меньшей мере в течение 1 месяца перед обследованием с постоянной дозой по меньшей мере в течение 2 недель до рандомизации. Если пациент перед исследованием принимал другие лекарственные средства против язвенного колита, дозы таких лекарственных средств должны были быть постоянными по меньшей мере в течение 1 месяца до рандомизации. Что касается пациентов, принимавших азатиоприн или 6-меркаптопурин, то в исследование включали только тех пациентов, которые принимали это(эти) лекарственное(ые) средство(а) по меньшей мере в течение 3 месяцев перед исследованием.

Главный анализ эффективности оценивал среднее изменение индекса активности язвенного колита в баллах от исходного значения до 4 недели в зависимости от распределения в группы лечения. Размер лечебной группы 35 пациентов (29 подлежащих оценке пациентов в группе на 4 неделе) составлял мощность 80% при уровне значимости 5% при детекции разницы между группой плацебо и группой активного лечения при условии, что средняя разница между лечебными группами составляла по меньшей мере 3 балла, с обычным SD 4 или менее.

Вторичный анализ эффективности оценивал соотношение пациентов, у которых наблюдалось уменьшение индекса активности заболевания на 3 балла или более от исходного значения до значения на 4 неделе (пациент с лечебным эффектом). Учитывая, что частота ответа на плацебо составляет не более 60%, а частота ответа в группе активного лечения по меньшей мере на 40% выше, чем в группе плацебо (например, 30% пациентов с лечебным эффектом в группе плацебо по сравнению с $\geq 70\%$ пациентов с лечебным эффектом в активной группе), размер группы 35 человек в группе (29 подлежащих оценке пациентов в группе на 4 неделе) составлял мощность 80% при уровне значимости 5% при детекции разницы между группой плацебо и группой активного лечения.

Для вторичных критериев оценки (изменение частоты стула, аноректальное кровотечение, удержание кала, результаты эндоскопического исследования, общая оценка врача-исследователя и общая оценка пациента) также проводили сравнение в зависимости от лечебной группы исходного значения со значением на 4 неделе. Помимо этого собирали данные по биопсии ткани кишечника с целью количественного определения инфильтрации лейкоцитов (Т-клеток, активированных макрофагов) и подтвержда-

ли фенотипированием клеток с помощью анализа иммуногистохимических поверхностных маркеров.

Объём настоящего изобретения не ограничивается конкретными вариантами по данному описанию. На самом деле различные модификации изобретения помимо вариантов представленных в данной заявке, будут очевидны специалистам в данной области техники из вышеприведённого описания и прилагающихся фигур. Предполагается, что такие модификации входят в объём прилагаемой формулы изобретения.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Регенерон Фармасьютикалс, Инк.

<120> АНТИТЕЛА К CD48 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

<130> 6350A-WO

<140> Будет назначено

<141> Подано

<150> 61/386,746

<151> 2010-09-27

<150> 61/475,280

<151> 2011-04-14

<150> 61/515,490

<151> 2011-08-05

<160> 392

<170> FastSEQ для версии Виндоус 4.0

<210> 1

<211> 354

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 1

```
gagggggcagc tggttgaatc tgggggaggc ttggcacagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggaat cacctttggc agatatgcc a tgagctgggt ccgccagggt 120
ccagggaagg ggctggagt ggtctcactt ataagtggca gtggtggtag cacataccac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactatat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gatctacaat 300
aactacaact gggtcgaccc ctgggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354
```

<210> 2

<211> 118

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 2

```
Glu Gly Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Gln Pro Gly Gly
1           5           10          15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Gly Arg Tyr
20          25          30
```

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Leu Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr His 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 Asn Asn Tyr Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 3
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 3
 ggaatcacct ttggcagata tgcc 24

<210> 4
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 4
 Gly Ile Thr Phe Gly Arg Tyr Ala
 1 5

<210> 5
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 5
 ataagtggca gtggtggtag caca 24

<210> 6
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 6
 Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr
 1 5

<210> 7

<211> 33
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 7
 gcgatctaca ataactacaa ctggttcgac ccc 33

<210> 8
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 8
 Ala Ile Tyr Asn Asn Tyr Asn Trp Phe Asp Pro
 1 5 10

<210> 9
 <211> 324
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 9
 gaaattgtgt tgacgcagtc tccagggcacc ttgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaactact tagcctggta ccagcagaaa 120
 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat gatgcattca gcagggccac tgacatccca 180
 gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
 cctgaagatt ttgcagtgtt ttactgtcag cagtatggta gctcacctcg gacgttcggc 300
 caagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 10
 <211> 108
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

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

<210> 11
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Искусственная последовательность

 <400> 11
 cagagtgtta gcagcaacta c 21

 <210> 12
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Искусственная последовательность

 <400> 12
 Gln Ser Val Ser Ser Asn Tyr
 1 5

 <210> 13
 <211> 9
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Искусственная последовательность

 <400> 13
 gatgcatcc 9

 <210> 14
 <211> 3
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Искусственная последовательность

 <400> 14
 Asp Ala Ser
 1

 <210> 15
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Искусственная последовательность

 <400> 15
 cagcagtatg gtagctcacc tcggacg 27

 <210> 16
 <211> 9
 <212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 16

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Arg Thr
1 5

<210> 17

<211> 348

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 17

```
cagggtccagc tgggtacagtc aggggctgag gtgaagaagc ctgggggcctc agtgaagggtc 60
tcctgcaagg ttcccgata caccctcact gaattatcca tacactgggt gcgacagggt 120
cctggaaaag ggcttgagt gatgggaggt ttgatcctg aagatgggtga aacaatctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaacatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgatgac acgaccgtgt atttctgtgc atcacttctt 300
ccctactttg actactgggg ccaggaacc ctggtcaccg tctcctca 348
```

<210> 18

<211> 116

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 18

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

<210> 19

<211> 24

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 19

ggatacaccc tcaactgaatt atcc

<210> 20
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 20
 Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser
 1 5

<210> 21
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 21
 tttgatcctg aagatggtga aaca

24

<210> 22
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 22
 Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr
 1 5

<210> 23
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 23
 gcatcacttc ttccctactt tgactac

27

<210> 24
 <211> 9
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 24
 Ala Ser Leu Leu Pro Tyr Phe Asp Tyr
 1 5

<210> 25

<211> 324
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 25
 gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagttact tagcctggta ccagcagaaa 120
 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcattca gcagggccac tggcatccca 180
 gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gatttcactc tctccatcag tagactggag 240
 cccgaagatt ttgcagtgtg tttttgtcag cagtatggca gctcaatgta cacttttggc 300
 caggggacca agctggagat caaa 324

<210> 26
 <211> 108
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 26
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Met
 85 90 95
 Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 27
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 27
 cagagtgtta gcagcagtta c 21

<210> 28
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 28
 Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
 1 5

<210> 29
 <211> 9
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 29
 ggtgcatcc

9

<210> 30
 <211> 3
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 30
 Gly Ala Ser
 1

<210> 31
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 31
 cagcagtatg gcagctcaat gtacact

27

<210> 32
 <211> 9
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 32
 Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Met Tyr Thr
 1 5

<210> 33
 <211> 360
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 33
 caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgac atgaagaagc ctggggcctc agtgaggggc 60
 tcctgcaagg cttctggata caccttcacc gactacttta ttactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag gacctgaatg gatgggatgg atcaacctg acagtgggtgc cacaaactat 180
 gcacagcagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cgcaacctac 240
 atggagatga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt tttattgtgc gagagataag 300

gatggcagtg gctggtacct tgacgactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctctcca 360

<210> 34
 <211> 120
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 34
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Asp Met Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Pro Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Pro Asp Ser Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Gln Gln Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Ala Thr Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Met Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Phe Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Lys Asp Gly Ser Gly Trp Tyr Leu Asp Asp Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 35
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 35
 ggatacacct tcaccgacta cttt

24

<210> 36
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 36
 Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Phe
 1 5

<210> 37
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 37

atcaaccctg acagtgggtgc caca

24

<210> 38
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 38
 Ile Asn Pro Asp Ser Gly Ala Thr
 1 5

<210> 39
 <211> 39
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 39
 gcgagagata aggatggcag tggctgggtac cttgacgac

39

<210> 40
 <211> 13
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 40
 Ala Arg Asp Lys Asp Gly Ser Gly Trp Tyr Leu Asp Asp
 1 5 10

<210> 41
 <211> 327
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 41
 gaaattgtgt tgactcagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtggttaac atctacttag cctgggtacca acagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggcctctgg catcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtggtgc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcctccatc gatcaccttc 300
 ggccaaggga cagcactgga gattaa 327

<210> 42
 <211> 109
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 42

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

<210> 43

<211> 18

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 43

cagagtgtta acatctac

18

<210> 44

<211> 6

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 44

Gln Ser Val Asn Ile Tyr
 1 5

<210> 45

<211> 9

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 45

gatgcatcc

9

<210> 46

<211> 3

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 46

Asp Ala Ser
 1

<210> 47
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 47
 cagcagcgta gcaactggcc tccatcgatc acc 33

<210> 48
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 48
 Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Ser Ile Thr
 1 5 10

<210> 49
 <211> 369
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 49
 cagattcaac tgggtgcagtc tggagctgag atgaagaggc ctggggacctc agtgaagggtc 60
 tcctgcaagg cctctgggta caccttttcc agctatggta tcaactgggt gcgtcaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatgggtga cacaaactat 180
 gcacagaaac tccagggcag agtcaccatg accacggaca catccacgac cacagcctat 240
 atggaggtga ggagcctgag atctgacgac acggccggtt attactgtgc gagattttta 300
 actggaacta aggacctcta ctacggtatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360
 gtctctctca 369

<210> 50
 <211> 123
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

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

				85					90					95			
Ala	Arg	Phe	Leu	Thr	Gly	Thr	Lys	Asp	Leu	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val		
			100					105					110				
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
		115						120									

<210> 51
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 51
 ggttacacct tttccagcta tggt 24

<210> 52
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 52
 Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
 1 5

<210> 53
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 53
 atcagcgctt acaatggtga caca 24

<210> 54
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 54
 Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asp Thr
 1 5

<210> 55
 <211> 48
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 55
gcgagatttt taactggaac taaggacctc tactacggta tggacgtc 48

<210> 56
<211> 16
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Искусственная последовательность

<400> 56
Ala Arg Phe Leu Thr Gly Thr Lys Asp Leu Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 57
<211> 321
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Искусственная последовательность

<400> 57
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc aggcgagtc ggacattagc aactttttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctgattcct gatcaacgat gcatccattt tggaaacagg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat tttactctca ccatcaacag cctgcagcct 240
gaagatattg caacatatta ctgtcaacaa tatgataatc tccctctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 58
<211> 107
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Искусственная последовательность

<400> 58
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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Phe
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asp Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Asp Ala Ser Ile Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 59
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 59

caggacatta gcaacttt

18

<210> 60

<211> 6

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 60

Gln Asp Ile Ser Asn Phe

1

5

<210> 61

<211> 9

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 61

gatgcatcc

9

<210> 62

<211> 3

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 62

Asp Ala Ser

1

<210> 63

<211> 27

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 63

caacaatatg ataatctccc tctcact

27

<210> 64

<211> 9

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 64

Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Leu Thr

1

5

<210> 65
 <211> 351
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 65
 caggtgcagt tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaagggtt 60
 tcctgcaagg catctggaca caccttcacc aactactaca ttactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgaatg gatgggaata accaacccta atgatggtaa cacaagatac 180
 gcacagaagt tccagggcag aatctccatg acctgggaca cgtccacgag cacagtcttc 240
 atggaactga gcagcctaaa atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gggacttcgc 300
 tactggttct tcgatctctg gggccgtggc accccggtca ctgtctctc a 351

<210> 66
 <211> 117
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 66
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly His Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ile Thr Asn Pro Asn Asp Gly Asn Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Ile Ser Met Thr Trp Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Phe
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Gly Leu Arg Tyr Trp Phe Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Pro
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 67
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 67
 ggacacacst tcaccaacta ctac 24

<210> 68
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 68

Gly His Thr Phe Thr Asn Tyr Tyr

1

5

<210> 69

<211> 24

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 69

accaacscta atgatggtta caca

24

<210> 70

<211> 8

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 70

Thr Asn Pro Asn Asp Gly Asn Thr

1

5

<210> 71

<211> 30

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 71

gcgggacttc gctactgggtt cttcgatctc

30

<210> 72

<211> 10

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 72

Ala Gly Leu Arg Tyr Trp Phe Phe Asp Leu

1

5

10

<210> 73

<211> 321

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 73

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagcca ggatattagc agctgggttag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaacctcct gatctttgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg gaacttacta ttgtcaacag actgacaatt tccctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa c                                     321

```

<210> 74

<211> 107

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 74

```

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

```

<210> 75

<211> 18

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 75

caggatatta gcagctgg

18

<210> 76

<211> 6

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 76

```

Gln Asp Ile Ser Ser Trp
 1           5

```

<210> 77

<211> 9

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 77
gctgcatcc

9

<210> 78
<211> 3
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Искусственная последовательность

<400> 78
Ala Ala Ser
1

<210> 79
<211> 27
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Искусственная последовательность

<400> 79
caacagactg acaatttccc tcggacg

27

<210> 80
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Искусственная последовательность

<400> 80
Gln Gln Thr Asp Asn Phe Pro Arg Thr
1 5

<210> 81
<211> 369
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Искусственная последовательность

<400> 81
cagattcaac tgggtgcagtc tggagctgag atgaagaggc ctgggacctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cctctgggta cacctttacc agctatggta tcaactgggt gcgtcaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatgggtga cacaaactat 180
gcacagaaac tccagggcag agtcaccatg accacggaca catccacgac cacagcctat 240
atggaggtga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagattttta 300
actggaacta aggactacta ctacggtatg gacgtctggg gccaaaggac cacgggcacc 360
gtctcctca 369

<210> 82
<211> 123
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 82

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

<210> 83

<211> 24

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 83

ggttacacct ttaccagcta tggt

24

<210> 84

<211> 8

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 84

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Gly
 1 5

<210> 85

<211> 24

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 85

atcagcgctt acaatgggtga caca

24

<210> 86

<211> 8

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 86

Ile	Ser	Ala	Tyr	Asn	Gly	Asp	Thr
1				5			

<210> 87

<211> 48

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 87

gcgagatttt	taactggaac	taaggactac	tactacggta	tggacgtc	48
------------	------------	------------	------------	----------	----

<210> 88

<211> 16

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 88

Ala	Arg	Phe	Leu	Thr	Gly	Thr	Lys	Asp	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val
1				5					10					15	

<210> 89

<211> 321

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 89

gacatccaga	tgaccagtc	tccatcctcc	ctgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc	60
atcacttgcc	aggcgagtca	ggacattagc	aactttttaa	attggtatca	gcagaaacca	120
gggaaagccc	ctgatctcct	gatcaacgat	gcattccattt	tggaacacagg	ggccccatca	180
aggttcagtg	gaagtggatc	tgggacagat	tttactctca	ccatcaacaa	cctgcagcct	240
gaagatattg	caacatatta	ctgtcaacaa	tatgataatc	tccctctcac	tttcggcgga	300
gggaccaagg	tagagatcaa	a				321

<210> 90

<211> 107

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 90

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	Gln	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Asn	Phe
			20					25					30		
Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Asp	Leu	Leu	Ile
	35						40					45			

Asn	Asp	Ala	Ser	Ile	Leu	Glu	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
50						55				60					
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asn	Asn	Leu	Gln	Pro
65					70					75				80	
Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Asp	Asn	Leu	Pro	Leu
			85					90					95		
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys					
		100						105							

<210> 91
 <211> 18
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 91
 caggacatta gcaacttt 18

<210> 92
 <211> 6
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 92
 Gln Asp Ile Ser Asn Phe
 1 5

<210> 93
 <211> 9
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 93
 gatgcatcc 9

<210> 94
 <211> 3
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 94
 Asp Ala Ser
 1

<210> 95
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 95

caacaatatg ataatctccc tctcact

27

<210> 96

<211> 9

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 96

Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Leu Thr

1

5

<210> 97

<211> 363

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 97

```

caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt gactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggaatg atggaagtaa taaaaattat 180
gcagactccg tgaagggccg attcagcatc tccagtgaca gttccaagaa cacgctgtat 240
ctacatatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagatcgttg 300
tatagtacca gtccttggt tttcgatctc tggggccgtg gcaccctggt cactgtctcc 360
tca

```

<210> 98

<211> 121

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 98

```

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

```

<210> 99
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 99
 ggattcacct tcagtgacta tggc 24

<210> 100
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 100
 Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Gly
 1 5

<210> 101
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 101
 atatggaatg atggaagtaa taaa 24

<210> 102
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 102
 Ile Trp Asn Asp Gly Ser Asn Lys
 1 5

<210> 103
 <211> 42
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 103
 gcgagatcgt tgtatagtag cagtcacctg tatttcgata tc 42

<210> 104
 <211> 14
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 104

Ala	Arg	Ser	Leu	Tyr	Ser	Thr	Ser	Pro	Trp	Tyr	Phe	Asp	Tyr
1				5					10				

<210> 105

<211> 318

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 105

gacatccaga	tgacccagtc	tccatcctcc	ctgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc	60
atcacttgcc	gggcaagtca	gagcattagc	agctatttaa	attgggtatca	ggagaaatca	120
gggaaagccc	ctaagctcct	gatctatgct	gcatccagtt	tgcaaagtgg	gggtcccatca	180
aggttcagtg	gcagtggatc	tgggacagat	ttcactctca	ccatcagcag	tctgcaacct	240
gaagattttg	caacttacta	ctgtcaacag	agttacagta	cccccacttt	cggcggaggg	300
accaaggtgg	agatcaaa					318

<210> 106

<211> 106

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 106

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

<210> 107

<211> 18

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 107

cagagcatta gcagctat

18

<210> 108

<211> 6

<212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 108
 Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 1 5

<210> 109
 <211> 9
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 109
 gctgcatcc

9

<210> 110
 <211> 3
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 110
 Ala Ala Ser
 1

<210> 111
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 111
 caacagagtt acagtacccc cact

24

<210> 112
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 112
 Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Thr
 1 5

<210> 113
 <211> 360
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 113

```

caggtacaac tgggtgcagtc tgggggctgag ggcaggggagc ctgggggcctc agtgaggggtc 60
tcttgcaagg cctctggata caccttcacc gactacttta ttcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta acagtgggtgc cacaaacttt 180
gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccctcat tacagcctac 240
atggacctga gcaggctgaa atctgacgac ggggcggtgt tttactgtgc gagagatgtg 300
gatggcagtg gctggtacct tgacttttgg ggccagggaa ccctgggtcac cgtctcctca 360

```

<210> 114

<211> 120

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 114

```

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

```

<210> 115

<211> 24

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 115

ggatacacct tcaccgacta cttt

24

<210> 116

<211> 8

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 116

```

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Phe
 1           5

```

<210> 117
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 117
 atcaacccta acagtgggtgc caca 24

<210> 118
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 118
 Ile Asn Pro Asn Ser Gly Ala Thr
 1 5

<210> 119
 <211> 39
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 119
 gcgagagatg tggatggcag tggctgggtac cttgacttt 39

<210> 120
 <211> 13
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 120
 Ala Arg Asp Val Asp Gly Ser Gly Trp Tyr Leu Asp Phe
 1 5 10

<210> 121
 <211> 327
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 121
 gaaattgtgt tgactcagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc atctacttag cctgggtacca acagaaacct 120
 ggccagggtc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag gttagagcct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcgact ggcctccatc gatcaccttc 300

ggccaagggg cagcactgga gattaata

327

<210> 122

<211> 109

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 122

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

<210> 123

<211> 18

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 123

cagagtgtta gcatctac

18

<210> 124

<211> 6

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 124

Gln	Ser	Val	Ser	Ile	Tyr
1				5	

<210> 125

<211> 9

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 125

gatgcatcc

9

<210> 126

<211> 3
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 126
 Asp Ala Ser
 1

<210> 127
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 127
 cagcagcgta gcgactggcc tccatcgatc acc 33

<210> 128
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 128
 Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Pro Ser Ile Thr
 1 5 10

<210> 129
 <211> 384
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 129
 gaggtgcagt tgggtggagtc tggggggaggc ttggcacagc ctggagggtc cctgagactg 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agttatgaga tgaactgggt ccgccagggt 120
 ccaggaagg ggctggagtg ggtttcatac attactacta gtggtagcac catatactac 180
 gcagactctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa gtcactgtat 240
 ctggaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgttt attactgtgc gagagaagag 300
 tgtactaatg gtgtatgtta taaagactac cagtactacg gtatggacgt ctgggggcca 360
 gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 130
 <211> 128
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 130
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Gln Pro Gly Gly

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

<210> 131

<211> 24

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 131

ggattcacct tcagtagtta tgag

24

<210> 132

<211> 8

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 132

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Glu

1

5

<210> 133

<211> 24

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 133

attactacta gtggtagcac cata

24

<210> 134

<211> 8

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 134

Ile Thr Thr Ser Gly Ser Thr Ile

1

5

<210> 135
 <211> 63
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 135
 gcgagagaag agtgtactaa tgggtgtatgt tataaagact accagtacta cgggtatggac 60
 gtc 63

<210> 136
 <211> 21
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 136
 Ala Arg Glu Glu Cys Thr Asn Gly Val Cys Tyr Lys Asp Tyr Gln Tyr
 1 5 10 15
 Tyr Gly Met Asp Val
 20

<210> 137
 <211> 321
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 137
 gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggtga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtc gaatattaac acctgggttag cctgggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagtcc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 agattcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccctctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 138
 <211> 107
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 138
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asn Thr Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65		70		75		80									
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ala	Asn	Ser	Phe	Pro	Leu
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys					
			100					105							

<210> 139
 <211> 18
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 139
 cagaatatta acacstgg 18

<210> 140
 <211> 6
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 140
 Gln Asn Ile Asn Thr Trp
 1 5

<210> 141
 <211> 9
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 141
 gctgcatcc 9

<210> 142
 <211> 3
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 142
 Ala Ala Ser
 1

<210> 143
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 143
caacaggcta acagtttccc tctcact

27

<210> 144
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Искусственная последовательность

<400> 144
Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 145
<211> 324
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Искусственная последовательность

<400> 145
gaaattgtat tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc aactacttag cctggtagca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag ccttgaacct 240
gaagattttg ctgtttatta ctgtcagcag cgtgaogact ggcctccgta cactttttggc 300
caggggacca ggctggagat caaa 324

<210> 146
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Искусственная последовательность

<400> 146
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asp Asp Trp Pro Pro
85 90 95
Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 147
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 147

cagagtgtta gcaactac

18

<210> 148

<211> 6

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 148

Gln Ser Val Ser Asn Tyr

1

5

<210> 149

<211> 9

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 149

gatgcatcc

9

<210> 150

<211> 3

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 150

Asp Ala Ser

1

<210> 151

<211> 30

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 151

cagcagcgtg acgactggcc tccgtacact

30

<210> 152

<211> 10

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 152

Gln Gln Arg Asp Asp Trp Pro Pro Tyr Thr

1

5

10

<210> 153

<211> 324

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 153

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagtcacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagt agtaacttag cctgggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc cccggctcct catctatggt tcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaggattttg cagtttatta ctgtcagcag tatgatgact ggctccgct cactttcggc 300
ggagggacca aggtggatat caaa 324

```

<210> 154

<211> 108

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 154

```

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

```

<210> 155

<211> 18

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 155

cagagtgtta gtagtaac

18

<210> 156

<211> 6

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 156
Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 157
<211> 9
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Искусственная последовательность

<400> 157
ggttcatcc

9

<210> 158
<211> 3
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Искусственная последовательность

<400> 158
Gly Ser Ser
1

<210> 159
<211> 30
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Искусственная последовательность

<400> 159
cagcagtatg atgactggcc tccgctcact

30

<210> 160
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Искусственная последовательность

<400> 160
Gln Gln Tyr Asp Asp Trp Pro Pro Leu Thr
1 5 10

<210> 161
<211> 363
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Искусственная последовательность

<400> 161
caggtgctgac tgggtggagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

```

tcctgcaaga cttctgggta cacctttgcc ggctatggta tcacttgggt gcgacaggcc 120
cctggacgag gacttgagtg gatgggatgg gtcagegctt acaatgggta cacagactat 180
gcacagagcc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccatgt attactgtgc gagagatcgg 300
tatagcagct cgtcggggcta ctttgactac tggggccagg gaaccctggg caccgtctcc 360
tca 363

```

<210> 162

<211> 121

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 162

```

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

```

<210> 163

<211> 24

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 163

ggttacacct ttgccggcta tggt

24

<210> 164

<211> 8

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 164

```

Gly Tyr Thr Phe Ala Gly Tyr Gly
 1           5

```

<210> 165

<211> 24

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 165
 gtcagcgctt acaatggtga caca 24

<210> 166
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 166
 Val Ser Ala Tyr Asn Gly Asp Thr
 1 5

<210> 167
 <211> 42
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 167
 gcgagagatc ggtatagcag ctcgctcgggc tactttgact ac 42

<210> 168
 <211> 14
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 168
 Ala Arg Asp Arg Tyr Ser Ser Ser Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 169
 <211> 324
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 169
 gacatcgtga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtc ggggtattag agctgggttag cctggcatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaaggctct gatctatgcg gcatccagtt tgcatagtgg ggtcccctca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacactt tcccgtacac ttttggccag 300
 gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 170
 <211> 108
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 170

```

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

```

<210> 171

<211> 18

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 171

caggggtatta gcagctgg

18

<210> 172

<211> 6

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 172

```

Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 1           5

```

<210> 173

<211> 9

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 173

gcggcatcc

9

<210> 174

<211> 3

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 174
Ala Ala Ser
1

<210> 175
<211> 27
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Искусственная последовательность

<400> 175
caacaggcta acactttccc gtacact 27

<210> 176
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Искусственная последовательность

<400> 176
Gln Gln Ala Asn Thr Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 177
<211> 363
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Искусственная последовательность

<400> 177
caggtgcagc tggtagagtc tggagctgag gtgaagaagc ctgggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaaga cttctgggta cacctttgcc ggctatggta tcacttgggt gcgacaggcc 120
cctggacgag gacttgagtg gatgggatgg gtcagegctt acaatgggtga cacagactat 180
gcacagagcc tccagggcag agtcacccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccatgt attactgtgc gagagatcgg 300
tatagcagct cgtcggggcta ctttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 178
<211> 121
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Искусственная последовательность

<400> 178
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Gly Tyr
20 25 30
Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Val Ser Ala Tyr Asn Gly Asp Thr Asp Tyr Ala Gln Ser Leu

50		55		60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr				
65		70		75
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys				80
	85		90	95
Ala Arg Asp Arg Tyr Ser Ser Ser Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly				
	100		105	110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser				
	115		120	

<210> 179
 <211> 321
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 179
 gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtca ggggtattag agctgggttag cctggcatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaaggctct gatctatgcg gcatccagtt tgcatagtgg ggtcccctca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacactt tcccgtacac ttttggccag 300
 gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 180
 <211> 107
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 180
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp His Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Thr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 181
 <211> 324
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 181
 gccatccagt tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtca ggggtattag agctgggttag cctgggtatca gcagaaacca 120


```

gggaaagccc ctaagctcct gatgtttggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcattctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgtactc ttttggccag 300
gggaccaagg tggaatcaa acga                                     324

```

<210> 182
 <211> 108
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 182
 Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Met
 35 40 45
 Phe Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Tyr
 85 90 95
 Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 183
 <211> 18
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 183
 cagggtatta gcagctgg 18

<210> 184
 <211> 6
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 184
 Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 1 5

<210> 185
 <211> 9
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 185

ggtgcatcc

9

<210> 186

<211> 3

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 186

Gly Ala Ser

1

<210> 187

<211> 27

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 187

caacaggcta acagtttccc gtactct

27

<210> 188

<211> 9

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 188

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Tyr Ser

1

5

<210> 189

<211> 321

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 189

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtca ggggtattag agctgggttag cctgggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatgtttggg gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcattctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgtactc ttttggccag 300
 gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 190

<211> 107

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 190

```

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

```

<210> 191

<211> 363

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 191

```

gaggtgcagc tgttggagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggccgc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc gcctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggctagagtg gatgggatgg atcagcgctt acgatgggtga cacaacaat 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accacagaca catcctcgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctggg atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcgc 300
tatagcagct cctcgggcta ctttgactac tggggccagg gaaccttggt caccgtctcc 360
tca

```

<210> 192

<211> 121

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 192

```

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

```

<210> 193

<211> 24

<212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Искусственная последовательность

 <400> 193
 ggttacacct ttaccgccta tggt 24

 <210> 194
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Искусственная последовательность

 <400> 194
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr Gly
 1 5

 <210> 195
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Искусственная последовательность

 <400> 195
 atcagcgcctt acgatgggtga caca 24

 <210> 196
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Искусственная последовательность

 <400> 196
 Ile Ser Ala Tyr Asp Gly Asp Thr
 1 5

 <210> 197
 <211> 42
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Искусственная последовательность

 <400> 197
 gcgagagatc gctatagcag ctcctcgggc tacttttgact ac 42

 <210> 198
 <211> 14
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 198

Ala Arg Asp Arg Tyr Ser Ser Ser Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 199

<211> 324

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 199

gacatcgtga tgaccacagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttggtc gggcgagtca ggatattagc agctgggttag cctgggtctca gcagaagcca 120
gggaaagccc ctaaggccct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 200

<211> 108

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 200

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

<210> 201

<211> 18

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 201

caggatatta gcagctgg

18

<210> 202

<211> 6

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 202
 Gln Asp Ile Ser Ser Trp
 1 5

<210> 203
 <211> 9
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 203
 gctgcatcc

9

<210> 204
 <211> 3
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 204
 Ala Ala Ser
 1

<210> 205
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 205
 caacaggcta acagtttccc gtacact

27

<210> 206
 <211> 9
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 206
 Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 207
 <211> 363
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 207

```
cagggtgcagc tggtagacgtc tggagctgag gtgaagaagc ctgggggccgc agtgaagggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc gcctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggctagagtg gatgggatgg atcagcgctt acgatgggtga cacaacaat 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accacagaca catcctcgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctggg atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcgc 300
tatagcagct cctcgggcta ctttgactac tggggccagg gaaccctggt cactgtctcc 360
tca 363
```

<210> 208

<211> 121

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 208

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

<210> 209

<211> 321

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 209

```
gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggatattagc agctgggttag cctgggtctca gcagaagcca 120
gggaaagccc ctaaggccct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatacagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321
```

<210> 210

<211> 107

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 210

```

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

```

<210> 211

<211> 360

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 211

```

caggtgcgac tgggtggagtc tgggactgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaagggtc 60
tcctgcaagg ttccggata caccctcatt gacttatcca tacactgggt gcgacagggt 120
cctggagaag gccttgagtg gatgggggggt ttgatcctg aagaaagtga aacaatctat 180
gcacagaaat tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240
atggagctaa gcagcctgag atctgaggac acggcogtct attactgtgt gacagagccg 300
atTTTTGGAA tccttatcca tgagtctctgg ggccaggga ccttggtcac tgtctctca 360

```

<210> 212

<211> 120

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 212

```

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

```

<210> 213

<211> 24

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 213

ggatacacccc tcattgactt atcc

24

<210> 214

<211> 8

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 214

Gly Tyr Thr Leu Ile Asp Leu Ser

1

5

<210> 215

<211> 24

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 215

tttgatcctg aagaaagtga aaca

24

<210> 216

<211> 8

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 216

Phe Asp Pro Glu Glu Ser Glu Thr

1

5

<210> 217

<211> 39

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 217

gtgacagagc cgatttttgg aatccttatc catgagtcc

39

<210> 218

<211> 13

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 218

Val Thr Glu Pro Ile Phe Gly Ile Leu Ile His Glu Ser
 1 5 10

<210> 219

<211> 339

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 219

gaaattgtgc tgactcagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca cagccccgta cacagtaatg gacataccta cttgagttgg 120
 cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga atcctaattt ataagatttc tagacgggtc 180
 tctgggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcagggg cagatttcac gctgaagatc 240
 agcaggggtg aaactgagga tgcggggatt tattactgca tgcaagcttc acaatttccg 300
 tggacgttcg gcccaaggga caaagtggat atcaaacga 339

<210> 220

<211> 113

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 220

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

<210> 221

<211> 33

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 221

cacagccccg tacacagtaa tggacatacc tac

33

<210> 222

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 222

His Ser Pro Val His Ser Asn Gly His Thr Tyr
1 5 10

<210> 223

<211> 9

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 223

aagatttct

9

<210> 224

<211> 3

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 224

Lys Ile Ser
1

<210> 225

<211> 27

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 225

atgcaagctt cacaatttcc gtggacg

27

<210> 226

<211> 9

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 226

Met Gln Ala Ser Gln Phe Pro Trp Thr
1 5

<210> 227

<211> 360

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 227

```

caggtgcagc tggtagacagtc tgggactgag gtgaagaagc ctgggggcctc agtgaagggtc 60
tcctgcaagg ttcccgata caccctcatt gacttatcca tacactgggt gcgacagggt 120
cctggagaag gccttgagtg gatgggggggt ttgatcctg aagaaagtga aacaatctat 180
gcacagaaat tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240
atggagctaa gcagcctgag atctgaggac acggccgtct attactgtgt gacagagccg 300
atttttggaa tccttatcca tgagtcctgg ggccaggga cctgggtcac cgtctcctca 360

```

<210> 228

<211> 120

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 228

```

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

```

<210> 229

<211> 336

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 229

```

gatattgtga tgactcagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca cagccccgta cacagtaatg gacataccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga atcctaattt ataagatttc tagacggttc 180
tctgggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac gctgaagatc 240
agcagggtgg aaactgagga tgtcgggatt tattactgca tgcaagcttc acaatttccg 300
tggaagttcg gccaaaggac caaggtggaa atcaaa 336

```

<210> 230

<211> 112

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 230

```

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

```

<210> 231

<211> 369

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 231

```

caggtgcarc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtccagc ctggggggatc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt agttattgga tgagttgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataatgcgag atggaagtga gaaatattat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgttat 240
ctgcaaatac acagcctgag aggcgaggac acggctgtct attactgtgc gagagaaaagg 300
gggttctaca ctaactacgg gaactgggtc gaccctggg gccagggaac cctgggtcacc 360
gtctctctca

```

<210> 232

<211> 123

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 232

```

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

```

<210> 233

<211> 24

<212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Искусственная последовательность

 <400> 233
 ggattcacct ttagtagtta ttgg 24

 <210> 234
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Искусственная последовательность

 <400> 234
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp
 1 5

 <210> 235
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Искусственная последовательность

 <400> 235
 ataatgcgag atggaagtga gaaa 24

 <210> 236
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Искусственная последовательность

 <400> 236
 Ile Met Arg Asp Gly Ser Glu Lys
 1 5

 <210> 237
 <211> 48
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Искусственная последовательность

 <400> 237
 gcgagagaaaa ggggggttcta cactaactac gggaactggt tcgacccc 48

 <210> 238
 <211> 16
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 238

Ala Arg Glu Arg Gly Phe Tyr Thr Asn Tyr Gly Asn Trp Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 239

<211> 339

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 239

gacatcctga tgaccagtc tccactctcc ctgaccgtca cccctggaga gtcggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagttatg gatacaattc tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ttctgatct atttggtttc taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagttct acaaaactccg 300
tacacttttg gccaggggac caaggtggag atcaaacga 339

<210> 240

<211> 113

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 240

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

<210> 241

<211> 33

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 241

cagagcctcc tgcatagtta tggatacaat tct

33

<210> 242

<211> 11

<212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Искусственная последовательность
 <400> 242
 Gln Ser Leu Leu His Ser Tyr Gly Tyr Asn Ser
 1 5 10

<210> 243
 <211> 9
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 243
 ttggtttct

9

<210> 244
 <211> 3
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 244
 Leu Val Ser
 1

<210> 245
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 245
 atgcaagttc tacaactcc gtacact

27

<210> 246
 <211> 9
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 246
 Met Gln Val Leu Gln Thr Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 247
 <211> 369
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 247

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtccagc ctgggggggatc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctcttgatt caccttttagt agttattgga tgagttgggt ccgccaggct 120
ccaggaaggg ggctggagtg ggtggccaac ataatgcgag atggaagtga gaaatattat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcaactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag aggcgaggac acggctgtct attactgtgc gagagaaagg 300
gggttctaca ctaactacgg gaactgggtc gacccctggg gccagggaac cctgggtcacc 360
gtctcctca

```

<210> 248

<211> 123

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 248

```

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

```

<210> 249

<211> 336

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 249

```

gacatcgtga tgaccagtc tccactctcc ctgaccgtca cccctggaga gtcggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagttatg gatacaattc tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ttctgatct atttggtttc taatcggggc 180
tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagttct acaaactccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

```

<210> 250

<211> 112

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 250

```

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

```

<210> 251

<211> 360

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 251

```

caggtgcagc tggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aattatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atttggtatg atgaaagtag taaatactat 180
acagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attcccagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa ccagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatcgc 300
tggacactact cccactactt tgaatattgg ggccaggga cccctgggtcac tgtctcctca 360

```

<210> 252

<211> 120

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 252

```

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

```

<210> 253

<211> 24
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 253
 ggattcacct tcagtaatta tggc 24

<210> 254
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 254
 Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly
 1 5

<210> 255
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 255
 atttggtatg atgaaagtag taaa 24

<210> 256
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 256
 Ile Trp Tyr Asp Glu Ser Ser Lys
 1 5

<210> 257
 <211> 39
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 257
 gcgagagatc gctggaccta ctcccactac tttgaatat 39

<210> 258
 <211> 13
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 258

Ala Arg Asp Arg Trp Thr Tyr Ser His Tyr Phe Glu Tyr
 1 5 10

<210> 259

<211> 324

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 259

gacatccagt tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtca ggggtattagc agctgggtag cctgggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaaactcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatct 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccctcggac gttcgggcaa 300
 gggaccaaaag tggagatcaa acga 324

<210> 260

<211> 108

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 260

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

<210> 261

<211> 18

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 261

cagggtatta gcagctgg

18

<210> 262

<211> 6

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 262

Gln Gly Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 263

<211> 9

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 263

gctgcatcc

9

<210> 264

<211> 3

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 264

Ala Ala Ser
1

<210> 265

<211> 27

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 265

caacaggcta acagtttccc tcggacg

27

<210> 266

<211> 9

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 266

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Arg Thr
1 5

<210> 267

<211> 360

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 267

```

caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aattatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atttggtatg atgaaagtag taaatactat 180
acagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attcccagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataga ccagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatcgc 300
tggacctact cccactactt tgaatattgg ggccagggaa ccctgggtcac cgtctcctca 360

```

<210> 268

<211> 120

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 268

```

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

```

<210> 269

<211> 321

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 269

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggggtattagc agctgggtag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatct 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccctcggac gttcgggcca 300
gggaccaagg tggagatcaa a                                     321

```

<210> 270

<211> 107

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 270

```

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

```

<210> 271

<211> 360

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 271

```

caggtgcagc tgggtggagtc tggggggagggc gtggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aactatggca tgcattgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg gtctggagtg ggtggcagtt atttggtatg atgaaagtgg taaacactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attcccagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga ccagcctgag agccgaggac acggtgtgt attactgtgc gagagatcgc 300
tggacctact cccactactt tgaatatggg ggccagggaa ccctgggtcac cgtctcctca 360

```

<210> 272

<211> 120

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 272

```

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

```

<210> 273

<211> 24

<212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Искусственная последовательность

 <400> 273
 ggattcacct tcagtaacta tggc 24

 <210> 274
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Искусственная последовательность

 <400> 274
 Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly
 1 5

 <210> 275
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Искусственная последовательность

 <400> 275
 atttggtatg atgaaagtgg taaa 24

 <210> 276
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Искусственная последовательность

 <400> 276
 Ile Trp Tyr Asp Glu Ser Gly Lys
 1 5

 <210> 277
 <211> 39
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Искусственная последовательность

 <400> 277
 gcgagagatc gctggaccta ctcccactac tttgaatat 39

 <210> 278
 <211> 13
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 278

Ala Arg Asp Arg Trp Thr Tyr Ser His Tyr Phe Glu Tyr
1 5 10

<210> 279

<211> 324

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 279

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca ggatattagc agctgggtag cctgggtatca acagaaacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatct 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 280

<211> 108

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 280

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

<210> 281

<211> 18

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 281

caggatatta gcagctgg

18

<210> 282

<211> 6

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 282
 Gln Asp Ile Ser Ser Trp
 1 5

<210> 283
 <211> 9
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 283
 gctgcatcc

9

<210> 284
 <211> 3
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 284
 Ala Ala Ser
 1

<210> 285
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 285
 caacaggcta acagtttccc tcggacg

27

<210> 286
 <211> 9
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 286
 Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Arg Thr
 1 5

<210> 287
 <211> 360
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 287

```
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aactatggca tgcattgggt ccgccagggt 120
ccaggcaagg gtctggagtg ggtggcagtt atttggtatg atgaaagtgg taaacactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attcccagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa ccagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatcgc 300
tggacctact cccactactt tgaatatttg ggccagggaa ccttggtcac tgtctcctca 360
```

<210> 288

<211> 120

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 288

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

<210> 289

<211> 321

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 289

```
gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggatattagc agctgggtag cctgggtatca acagaaacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatct 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatacagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccctcggac gttcgggcaa 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321
```

<210> 290

<211> 107

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 290

```

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

```

<210> 291

<211> 360

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 291

```

gaggtgcagt tgttggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aattatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atttggtagt atgaaagtag taaatactat 180
acagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attcccagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa ccagcctgag agccgaggac acggtgtgtg attactgtgc gagagatcgc 300
tggacctact cccactactt tgaatatattg ggccaggga cccctggtcac cgtctcctca 360

```

<210> 292

<211> 120

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 292

```

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

```

<210> 293

<211> 24

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 293

ggattcacct tcagtaatta tggc

24

<210> 294

<211> 8

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 294

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly

1

5

<210> 295

<211> 24

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 295

atttggtatg atgaaagtag taaa

24

<210> 296

<211> 8

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 296

Ile Trp Tyr Asp Glu Ser Ser Lys

1

5

<210> 297

<211> 39

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 297

gcgagagatc gctggaccta ctcccactac tttgaatat

39

<210> 298

<211> 13

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 298

Ala Arg Asp Arg Trp Thr Tyr Ser His Tyr Phe Glu Tyr
 1 5 10

<210> 299

<211> 324

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 299

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtca ggggtattagc agctgggtag cctgggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaaactcct gatctatgct gcattccagtt tgcaaagtgg ggtcccatct 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccctcggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 300

<211> 108

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 300

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

<210> 301

<211> 18

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 301

cagggtatta gcagctgg

18

<210> 302

<211> 6

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 302
 Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 1 5

<210> 303
 <211> 9
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 303
 gctgcatcc

9

<210> 304
 <211> 3
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 304
 Ala Ala Ser
 1

<210> 305
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 305
 caacaggcta acagtttccc tcggacg

27

<210> 306
 <211> 9
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 306
 Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Arg Thr
 1 5

<210> 307
 <211> 360
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 307

```

caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aattatggca tgcactgggt ccgccagggt 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atttggtatg atgaaagtag taaatactat 180
acagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attcccagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataga ccagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatcgc 300
tggacctact cccactactt tgaatatattg ggccagggaa ccctgggtcac tgtctcctca 360

```

<210> 308

<211> 120

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 308

```

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

```

<210> 309

<211> 321

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 309

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca ggggtattagc agctgggtag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatct 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg ttgagatcaa a                                     321

```

<210> 310

<211> 107

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 310

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly

```


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

<210> 311

<211> 360

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 311

```

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atttggtagt atgaaagtag taaacactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attcccagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga ccagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatcgc 300
tggacctact cccactactt tgaatattgg ggccaggga cccctggtcac cgtctcctca 360

```

<210> 312

<211> 120

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 312

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

<210> 313

<211> 24

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 313
 ggattcacct tcagtaacta tggc 24

<210> 314
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 314
 Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly
 1 5

<210> 315
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 315
 atttggtatg atgaaagtag taaa 24

<210> 316
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 316
 Ile Trp Tyr Asp Glu Ser Ser Lys
 1 5

<210> 317
 <211> 39
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 317
 gcgagagatc gctggaccta ctcccactac tttgaatat 39

<210> 318
 <211> 13
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 318

Ala Arg Asp Arg Trp Thr Tyr Ser His Tyr Phe Glu Tyr
 1 5 10

<210> 319

<211> 324

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 319

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtca ggatattagc agctgggtag cctgggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaaactcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatct 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatacagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccctcggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 320

<211> 108

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 320

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

<210> 321

<211> 18

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 321

caggatatta gcagctgg

18

<210> 322

<211> 6

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 322

Gln Asp Ile Ser Ser Trp

1

5

<210> 323

<211> 9

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 323

gctgcatcc

9

<210> 324

<211> 3

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 324

Ala Ala Ser

1

<210> 325

<211> 27

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 325

caacaggcta acagtttccc tcggacg

27

<210> 326

<211> 9

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 326

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Arg Thr

1

5

<210> 327

<211> 360

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 327

```

caggtgcagc tgggtggagtc tggggggagge gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atttggtatg atgaaagtag taaacactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attcccagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa ccagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatcgc 300
tggacctact cccactactt tgaatatattg ggccagggaa ccttggtcac cgtctcctca 360

```

<210> 328

<211> 120

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 328

```

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

```

<210> 329

<211> 321

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 329

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggatattagc agctgggtag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatct 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggagatcaa a                                     321

```

<210> 330

<211> 107

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 330

```

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

```

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

<210> 331

<211> 360

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 331

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggagggc gtgggtccaac ctggggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccagggt 120
 ccaggcaagg gactggagtg ggtggcagtt atatggtatg atgatatgtaa taaaaattat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatcgc 300
 tggacctact cccacttctt tgagtactgg ggccagggaa ccctgggtcac cgtctcctca 360

<210> 332

<211> 120

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 332

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Trp Tyr Asp Asp Ser Asn Lys Asn 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 Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Arg Trp Thr Tyr Ser His Phe Phe Glu Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 333

<211> 24

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 333
 ggattcacct tcagtaacta tggc 24

<210> 334
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 334
 Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly
 1 5

<210> 335
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 335
 atatggtatg atgatagtaa taaa 24

<210> 336
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 336
 Ile Trp Tyr Asp Asp Ser Asn Lys
 1 5

<210> 337
 <211> 39
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 337
 gcgagagatc gctggaccta ctcccacttc tttgagtac 39

<210> 338
 <211> 13
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 338

Ala Arg Asp Arg Trp Thr Tyr Ser His Phe Phe Glu Tyr
 1 5 10

<210> 339
 <211> 324
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 339
 gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtca ggggtattagc agctgggtag cctgggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaacctcct gatctatgct gcttcagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcggcg gcagtggatc tgggacagat ttctctctca ccatcagcgg cctacagcct 240
 gaagattttg caacttacta ttgtcagcag gctaacagtt tccctcggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 340
 <211> 108
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 340
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Arg
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 341
 <211> 18
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 341
 cagggtatta gcagctgg 18

<210> 342
 <211> 6
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 342
Gln Gly Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 343
<211> 9
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Искусственная последовательность

<400> 343
gctgcttcc

9

<210> 344
<211> 3
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Искусственная последовательность

<400> 344
Ala Ala Ser
1

<210> 345
<211> 27
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Искусственная последовательность

<400> 345
cagcaggcta acagtttccc tcggacg

27

<210> 346
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Искусственная последовательность

<400> 346
Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Arg Thr
1 5

<210> 347
<211> 360
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Искусственная последовательность

<400> 347

caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccaac ctggggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg gactggagtg ggtggcagtt atatggtatg atgatatgaa taaaaattat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaataa acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatcgc 300
 tggacctact cccacttctt tgagtactgg ggccagggaa ccctgggtcac cgtctcctca 360

<210> 348

<211> 120

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 348

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1				5				10						15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Tyr
			20					25					30		
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ala	Val	Ile	Trp	Tyr	Asp	Asp	Ser	Asn	Lys	Asn	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	Val	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Arg	Asp	Arg	Trp	Thr	Tyr	Ser	His	Phe	Phe	Glu	Tyr	Trp	Gly	Gln
			100					105						110	
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
		115					120								

<210> 349

<211> 321

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 349

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtc ggggtattag agctggtag cctgggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaacctcct gatctatgct gcttcagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcggcg gcagtggatc tgggacagat ttctctctca ccatcagcgg cctacagcct 240
 gaagattttg caacttacta ttgtcagcag gctaacagtt tccctcggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 350

<211> 107

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 350

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Val	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5				10						15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Ile	Ser	Ser	Trp

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

<210> 351

<211> 354

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 351

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggagggc ttggtacacc ctggggggggtc cctgagactc 60
tctgtgtcag cctctggatt cacctttggc ggctatgccca tgagctgggt ccgccaggtc 120
ccaggaagg gcttggagtg ggtctcactt attagtggta gtggtggttag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatt tttagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataga tcagcctgag agccgaggat tcggccgtat attactgtgc gaaatacagt 300
aactatgact acttcgaccc ctgggggccag ggaaccctgg tcactgtctc ctca 354

```

<210> 352

<211> 118

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 352

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

<210> 353

<211> 24

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 353
 ggattcacct ttggcggcta tgcc 24

<210> 354
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 354
 Gly Phe Thr Phe Gly Gly Tyr Ala
 1 5

<210> 355
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 355
 attagtggta gtggtggtag caca 24

<210> 356
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 356
 Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr
 1 5

<210> 357
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 357
 gcgaaataca gtaactatga ctacttcgac ccc 33

<210> 358
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 358
 Ala Lys Tyr Ser Asn Tyr Asp Tyr Phe Asp Pro
 1 5 10

<210> 359
 <211> 327
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 359
 gaaattgtgt tgacacagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagtcacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagggttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
 gacagggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
 cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gctcacctcg gacgttcggc 300
 caagggacca aggtggagat caaacga 327

<210> 360
 <211> 109
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 360
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
 85 90 95
 Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 361
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 361
 cagagtgtta gcagcagcta c 21

<210> 362
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 362

Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5

<210> 363
<211> 9
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Искусственная последовательность

<400> 363
ggtgcatcc

9

<210> 364
<211> 3
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Искусственная последовательность

<400> 364
Gly Ala Ser
1

<210> 365
<211> 27
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Искусственная последовательность

<400> 365
cagcagtatg gtagctcacc tcggacg

27

<210> 366
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Искусственная последовательность

<400> 366
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Arg Thr
1 5

<210> 367
<211> 354
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Искусственная последовательность

<400> 367
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacacc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttggc ggctatgcc tgagctgggt ccgccaggct 120

```

ccaggaagg gcttgagtg ggtctcactt attagtggta gtgggtggtag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatt tttagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataga tcagcctgag agccgaggat tcggccgtat attactgtgc gaaatacagt 300
aactatgact acttcgaccc ctggggccag ggaaccctgg tcactgtctc ctca 354

```

<210> 368

<211> 118

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 368

```

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

```

<210> 369

<211> 324

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 369

```

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagtcacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgtt ttactgtcag cagtatggta gctcacctcg gacgttcggc 300
caagggacca aggtggagat caaa 324

```

<210> 370

<211> 108

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 370

```

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1           5           10           15
Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
          20           25           30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
          35           40           45

```

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
 85 90 95
 Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 371
 <211> 324
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 371
 gaaattgtgt tgacacagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagtcacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
 gacaggttca gtggcagtg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
 cctgaagatt ttgcaatgta ttactgtcag cagtatggta gctcacctcg gacgttcggc 300
 caagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 372
 <211> 108
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 372
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
 85 90 95
 Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 373
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 373
 cagagtgtta gcagcagcta c

21

<210> 374

<211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 374
 Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
 1 5

<210> 375
 <211> 9
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 375
 ggtgcatcc

9

<210> 376
 <211> 3
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 376
 Gly Ala Ser
 1

<210> 377
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 377
 cagcagtatg gtagctcacc tcggacg

27

<210> 378
 <211> 9
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 378
 Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Arg Thr
 1 5

<210> 379
 <211> 324
 <212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 379

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagtcacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccagggt cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcaatgta ttactgtcag cagtatggta gtcacctcg gacgttcggc 300
caagggacca aggtggaaat caaa                                     324

```

<210> 380

<211> 108

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 380

```

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

```

<210> 381

<211> 8

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (7)...(7)

<223> Xaa = Ser or Asn

<400> 381

```

Ile Trp Tyr Asp Asp Ser Xaa Lys
 1           5

```

<210> 382

<211> 13

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (10)...(10)

<223> Xaa = Tyr or Phe

<400> 382

Ala	Arg	Asp	Arg	Trp	Thr	Tyr	Ser	His	Xaa	Phe	Glu	Tyr
1				5					10			

<210> 383

<211> 6

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (2)...(2)

<223> Xaa = Asp or Gly

<400> 383

Gln	Xaa	Ile	Ser	Ser	Trp
1				5	

<210> 384

<211> 243

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 384

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

Trp Ile Ala Ser Trp Leu Val Val Thr Val Pro Thr Ile Leu Gly Leu
 225 230 235 240
 Leu Leu Thr

<210> 385
 <211> 222
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 385
 Gln Gly His Leu Val His Met Thr Val Val Ser Gly Ser Asn Val Thr
 1 5 10 15
 Leu Asn Ile Ser Glu Ser Leu Pro Glu Asn Tyr Lys Gln Leu Thr Trp
 20 25 30
 Phe Tyr Thr Phe Asp Gln Lys Ile Val Glu Trp Asp Ser Arg Lys Ser
 35 40 45
 Lys Tyr Phe Glu Ser Lys Phe Lys Gly Arg Val Arg Leu Asp Pro Gln
 50 55 60
 Ser Gly Ala Leu Tyr Ile Ser Lys Val Gln Lys Glu Asp Asn Ser Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Met Arg Val Leu Lys Lys Thr Gly Asn Glu Gln Glu Trp Lys
 85 90 95
 Ile Lys Leu Gln Val Leu Asp Pro Val Pro Lys Pro Val Ile Lys Ile
 100 105 110
 Glu Lys Ile Glu Asp Met Asp Asp Asn Cys Tyr Leu Lys Leu Ser Cys
 115 120 125
 Val Ile Pro Gly Glu Ser Val Asn Tyr Thr Trp Tyr Gly Asp Lys Arg
 130 135 140
 Pro Phe Pro Lys Glu Leu Gln Asn Ser Val Leu Glu Thr Thr Leu Met
 145 150 155 160
 Pro His Asn Tyr Ser Arg Cys Tyr Thr Cys Gln Val Ser Asn Ser Val
 165 170 175
 Ser Ser Lys Asn Gly Thr Val Cys Leu Ser Pro Pro Cys Thr Leu Ala
 180 185 190
 Arg Ser Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Gly Gly Glu Gln
 195 200 205
 Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu His His His His His His
 210 215 220

<210> 386
 <211> 218
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Искусственная последовательность

<400> 386
 Gly Arg Leu Val His Met Thr Val Val Ser Gly Ser Asn Val Thr Leu
 1 5 10 15
 Asn Ile Ser Glu Ser Leu Pro Glu Asn Tyr Lys Gln Leu Thr Trp Phe
 20 25 30
 Tyr Thr Phe Asp Gln Lys Ile Val Glu Trp Asp Ser Gly Lys Ser Lys
 35 40 45
 Tyr Phe Glu Ser Lys Phe Lys Gly Arg Val Arg Leu Asp Pro Gln Ser
 50 55 60
 Gly Ala Leu Tyr Ile Ser Lys Val Gln Lys Glu Asp Asn Ser Thr Tyr

```

65          70          75          80
Val Met Arg Val Leu Lys Lys Asp Gly Tyr Glu Gln Glu Trp Lys Ile
          85          90          95
Lys Leu Gln Val Leu Asp Pro Val Pro Lys Pro Val Ile Lys Ile Glu
          100          105          110
Lys Arg Glu Asp Val Asp Asp Asn Cys Tyr Leu Lys Leu Ser Cys Val
          115          120          125
Ile Pro Gly Glu Ser Val Asn Tyr Thr Trp Tyr Gly Glu Leu Pro Lys
          130          135          140
Glu Ile Gln Asn Ser Val Leu Glu Thr Thr Leu Lys Pro His Lys His
145          150          155          160
Ser Arg Cys Tyr Thr Cys Gln Val Ser Asn Ser Val Ser Ser Lys Asn
          165          170          175
Gly Thr Phe Cys Phe Ser Pro Pro Cys Thr Ala Ala Arg Ser Glu Gln
          180          185          190
Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Gly Gly Glu Gln Lys Leu Ile Ser
          195          200          205
Glu Glu Asp Leu His His His His His His
          210          215

```

<210> 387

<211> 427

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 387

```

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

```

			260					265					270		
Arg	Glu	Asp	Tyr	Asn	Ser	Thr	Leu	Arg	Val	Val	Ser	Ala	Leu	Pro	Ile
		275					280					285			
Gln	His	Gln	Asp	Trp	Met	Ser	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys	Lys	Val	Asn
	290					295					300				
Asn	Lys	Asp	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Arg	Thr	Ile	Ser	Lys	Pro	Lys
305					310					315					320
Gly	Ser	Val	Arg	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Val	Leu	Pro	Pro	Pro	Glu	Glu
				325					330					335	
Glu	Met	Thr	Lys	Gln	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Met	Val	Thr	Asp	Phe	
			340				345					350			
Met	Pro	Glu	Asp	Ile	Tyr	Val	Glu	Trp	Thr	Asn	Asn	Gly	Lys	Thr	Glu
		355					360					365			
Leu	Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr	Glu	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Tyr
	370					375					380				
Phe	Met	Tyr	Ser	Lys	Leu	Arg	Val	Glu	Lys	Lys	Asn	Trp	Val	Glu	Arg
385					390					395					400
Asn	Ser	Tyr	Ser	Cys	Ser	Val	Val	His	Glu	Gly	Leu	His	Asn	His	His
				405					410					415	
Thr	Thr	Lys	Ser	Phe	Ser	Arg	Thr	Pro	Gly	Lys					
			420					425							

<210> 388

 $\langle 211 \rangle$ 423

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<2.2.0>

<223> Искусственная последовательность

<400> 388

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

[illegible]

<210> 389

<211> 436

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

 $\langle 220 \rangle$

<223> Искусственная последовательность

<400> 389

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

```

225          230          235          240
Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
          245          250          255
Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu
          260          265          270
Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr
          275          280          285
Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser
          290          295          300
Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro
305          310          315          320
Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln
          325          330          335
Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val
          340          345          350
Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val
          355          360          365
Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu
          370          375          380
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg
385          390          395          400
Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val
          405          410          415
Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg
          420          425          430
Thr Pro Gly Lys
          435

```

<210> 390

<211> 365

<212> BEJOK

<213> Homo sapiens

<400> 390

```

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

```



```

Phe Leu Val Ile Ile Val Ile Leu Ser Ala Leu Phe Leu Gly Thr Leu
225                230                235                240
Ala Cys Phe Cys Val Trp Arg Arg Lys Arg Lys Glu Lys Gln Ser Glu
                245                250                255
Thr Ser Pro Lys Glu Phe Leu Thr Ile Tyr Glu Asp Val Lys Asp Leu
                260                265                270
Lys Thr Arg Arg Asn His Glu Gln Glu Thr Phe Pro Gly Gly Gly
                275                280                285
Ser Thr Ile Tyr Ser Met Ile Gln Ser Gln Ser Ser Ala Pro Thr Ser
                290                295                300
Gln Glu Pro Ala Tyr Thr Leu Tyr Ser Leu Ile Gln Pro Ser Arg Lys
305                310                315                320
Ser Gly Ser Arg Lys Arg Asn His Ser Pro Ser Phe Asn Ser Thr Ile
                325                330                335
Tyr Glu Val Ile Gly Lys Ser Gln Pro Lys Ala Gln Asn Pro Ala Arg
                340                345                350
Leu Ser Arg Lys Glu Leu Glu Asn Phe Asp Val Tyr Ser
                355                360                365

```

<210> 391

<211> 222

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Искусственная последовательность

<400> 391

```

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

```

<210> 392

<211> 351

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 392

```

Met Ser Phe Pro Cys Lys Phe Val Ala Ser Phe Leu Leu Ile Phe Asn
 1           5           10           15
Val Ser Ser Lys Gly Ala Val Ser Lys Glu Ile Thr Asn Ala Leu Glu
      20           25           30
Thr Trp Gly Ala Leu Gly Gln Asp Ile Asn Leu Asp Ile Pro Ser Phe
      35           40           45
Gln Met Ser Asp Asp Ile Asp Asp Ile Lys Trp Glu Lys Thr Ser Asp
      50           55           60
Lys Lys Lys Ile Ala Gln Phe Arg Lys Glu Lys Glu Thr Phe Lys Glu
      65           70           75           80
Lys Asp Thr Tyr Lys Leu Phe Lys Asn Gly Thr Leu Lys Ile Lys His
      85           90           95
Leu Lys Thr Asp Asp Gln Asp Ile Tyr Lys Val Ser Ile Tyr Asp Thr
      100          105          110
Lys Gly Lys Asn Val Leu Glu Lys Ile Phe Asp Leu Lys Ile Gln Glu
      115          120          125
Arg Val Ser Lys Pro Lys Ile Ser Trp Thr Cys Ile Asn Thr Thr Leu
      130          135          140
Thr Cys Glu Val Met Asn Gly Thr Asp Pro Glu Leu Asn Leu Tyr Gln
      145          150          155          160
Asp Gly Lys His Leu Lys Leu Ser Gln Arg Val Ile Thr His Lys Trp
      165          170          175
Thr Thr Ser Leu Ser Ala Lys Phe Lys Cys Thr Ala Gly Asn Lys Val
      180          185          190
Ser Lys Glu Ser Ser Val Glu Pro Val Ser Cys Pro Glu Lys Gly Leu
      195          200          205
Asp Ile Tyr Leu Ile Ile Gly Ile Cys Gly Gly Gly Ser Leu Leu Met
      210          215          220
Val Phe Val Ala Leu Leu Val Phe Tyr Ile Thr Lys Arg Lys Lys Gln
      225          230          235          240
Arg Ser Arg Arg Asn Asp Glu Glu Leu Glu Thr Arg Ala His Arg Val
      245          250          255
Ala Thr Glu Glu Arg Gly Arg Lys Pro His Gln Ile Pro Ala Ser Thr
      260          265          270
Pro Gln Asn Pro Ala Thr Ser Gln His Pro Pro Pro Pro Pro Gly His
      275          280          285
Arg Ser Gln Ala Pro Ser His Arg Pro Pro Pro Pro Gly His Arg Val
      290          295          300
Gln His Gln Pro Gln Lys Arg Pro Pro Ala Pro Ser Gly Thr Gln Val
      305          310          315          320
His Gln Gln Lys Gly Pro Pro Leu Pro Arg Pro Arg Val Gln Pro Lys
      325          330          335
Pro Pro His Gly Ala Ala Glu Asn Ser Leu Ser Pro Ser Ser Asn
      340          345          350

```

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связывают человеческий CD48 (SEQ ID NO: 384) и блокируют взаимодействие между человеческим CD48 и рецептором CD48, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит домены определяющих комплементарность областей (CDR) тяжелой и легкой цепи, содержащиеся в варибельной области тяжелой цепи (HCVR), имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 368, и варибельной области легкой цепи (LCVR), имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 370.

2. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.1, где рецептор CD48 представляет собой человеческий CD2 (SEQ ID NO: 392).

3. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.1, где рецептор CD48 представляет собой человеческий 2B4 (SEQ ID NO: 390).

4. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-3, которые ингибируют активацию первичных человеческих мононуклеарных клеток периферической крови (PBMCs) *in vitro*.

5. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-4, которые связывают эпитоп в Ig домене 1 человеческого CD48 (аминокислоты с 29 до 127 последовательности SEQ ID NO: 384).

6. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.5, которые взаимодействуют с одной или более аминокислот, локализованных в аминокислотах от 60 до 125 последовательности SEQ ID NO: 384.

7. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.6, которые взаимодействуют с одной или более аминокислот, локализованных в аминокислотах от 60 до 68 последовательности SEQ ID NO: 384 и/или в аминокислотах от 107 до 125 последовательности SEQ ID NO: 384.

8. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.7, которые взаимодействуют с одной или более аминокислот, локализованных в аминокислотах от 60 до 68 последовательности SEQ ID NO: 384 и с одной или более аминокислот, локализованных в аминокислотах от 107 до 125 последовательности SEQ ID NO: 384.

9. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-8, которые содержат области CDR тяжёлой цепи, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 354, 356 и 358 и области CDR лёгкой цепи, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 362, 364 и 366.

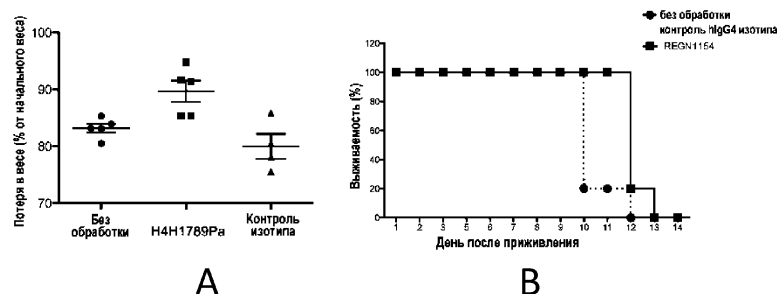
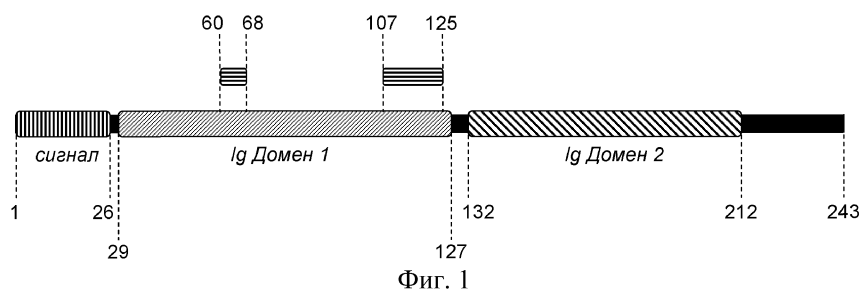
10. Фармацевтическая композиция, ингибирующая CD48, содержащая антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-9 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

11. Применение выделенного антитела или антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп.1-9 для получения лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, опосредованного взаимодействием между CD48 и рецептором CD48.

12. Применение фармацевтической композиции по п.10 для получения лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, опосредованного взаимодействием между CD48 и рецептором CD48.

13. Применение по п.11 или 12, где заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из целиакии, системной красной волчанки, язвенного колита и псориаза.

14. Способ лечения целиакии, системной красной волчанки, язвенного колита или псориаза, который включает введение нуждающемуся в этом субъекту антитела или антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп.1-9 или фармацевтической композиции по п.10.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2