



(51) МПК
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 14/725 (2006.01)
C07K 19/00 (2006.01)
C12N 5/10 (2006.01)
C12N 15/13 (2006.01)
C12N 15/63 (2006.01)
A61K 35/17 (2015.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 35/17 (2020.08); *A61P 35/00* (2020.08); *C07K 14/7051* (2020.08); *C07K 14/70521* (2020.08); *C07K 16/2878* (2020.08); *C07K 2317/34* (2020.08); *C07K 2317/622* (2020.08); *C07K 2317/73* (2020.08); *C07K 2317/92* (2020.08); *C07K 2319/02* (2020.08); *C07K 2319/03* (2020.08); *C07K 2319/33* (2020.08); *C12N 2740/10043* (2020.08); *C12N 2840/203* (2020.08)

(21)(22) Заявка: 2017123548, 04.12.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
04.12.2015Дата регистрации:
13.12.2021

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
05.12.2014 US 62/088,309

(43) Дата публикации заявки: 14.01.2019 Бюл. № 2

(45) Опубликовано: 13.12.2021 Бюл. № 35

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 05.07.2017

(86) Заявка РСТ:
US 2015/064112 (04.12.2015)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2016/090320 (09.06.2016)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спаская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

**БРЕНТДЖЕНС Ренье Дж. (US),
СМИТ Эрик Л. (US),
ЛЮ Чэн (US)**

(73) Патентообладатель(и):

**МЕМОРИАЛ СЛОАН-КЕТТЕРИНГ
КЭНСЕР СЕНТЕР (US),
ЕУРЕКА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)**

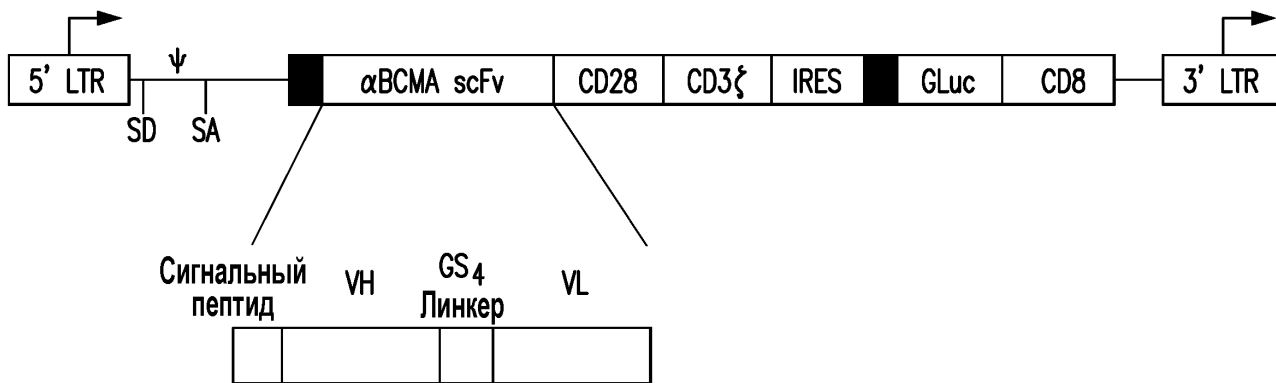
(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 2013/154760 A1, 17.10.2013. WO 2012/066058 A1, 24.05.2012. KOCHENDERFER JN et. al. "Adoptive transfer of syngeneic T cells transduced with a chimeric antigen receptor that recognizes murine CD19 can eradicate lymphoma and normal B cells", Blood, 11.11.2010, Vol. 116(19), pp. 3875-3886. RU 2500686 C2, 10.12.2013.

(54) ХИМЕРНЫЕ АНТИГЕННЫЕ РЕЦЕПТОРЫ, НАЦЕЛЕННЫЕ НА АНТИГЕН СОЗРЕВАНИЯ В-КЛЕТОК, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к области иммунологии. Предложены химерные антигенные рецепторы (CAR) против антигена созревания В-клеток (BCMA), иммунореактивные клетки, молекула нуклеиновой кислоты, экспрессионный вектор, Т-клетки. Кроме того, рассмотрены способ уменьшения опухолевой нагрузки,

способы увеличения или продления срока выживания субъекта, способ получения иммунореактивной клетки, фармацевтические композиции, наборы для лечения опухоли. Данное изобретение может найти дальнейшее применение в терапии различных опухолей, экспрессирующих BCMA. 16 н. и 73 з.п. ф-лы, 29 ил., 25 табл., 11 пр.



ФИГ.1

RU 2761632 C2

RU 2761632 C2



(51) Int. Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 14/725 (2006.01)
C07K 19/00 (2006.01)
C12N 5/10 (2006.01)
C12N 15/13 (2006.01)
C12N 15/63 (2006.01)
A61K 35/17 (2015.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 35/17 (2020.08); *A61P 35/00* (2020.08); *C07K 14/7051* (2020.08); *C07K 14/70521* (2020.08); *C07K 16/2878* (2020.08); *C07K 2317/34* (2020.08); *C07K 2317/622* (2020.08); *C07K 2317/73* (2020.08); *C07K 2317/92* (2020.08); *C07K 2319/02* (2020.08); *C07K 2319/03* (2020.08); *C07K 2319/33* (2020.08); *C12N 2740/10043* (2020.08); *C12N 2840/203* (2020.08)

(21)(22) Application: 2017123548, 04.12.2015

(24) Effective date for property rights:
04.12.2015Registration date:
13.12.2021

Priority:

(30) Convention priority:
05.12.2014 US 62/088,309

(43) Application published: 14.01.2019 Bull. № 2

(45) Date of publication: 13.12.2021 Bull. № 35

(85) Commencement of national phase: 05.07.2017

(86) PCT application:
US 2015/064112 (04.12.2015)(87) PCT publication:
WO 2016/090320 (09.06.2016)Mail address:
129090, Moskva, ul. B.Spasskaya, 25, stroenie 3,
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i
Partnery"

(72) Inventor(s):

**BRENTDZHENS Rene Dzh. (US),
SMIT Erik L. (US),
LYU Chen (US)**

(73) Proprietor(s):

**MEMORIAL SLOAN-KETTERING KENSER
SENER (US),
EUREKA THERAPYUTIKS, INK. (US)****(54) CHIMERIC ANTIGENIC RECEPTORS AIMED AT ANTIGEN OF AGING OF B CELLS, AND THEIR APPLICATION**

(57) Abstract:

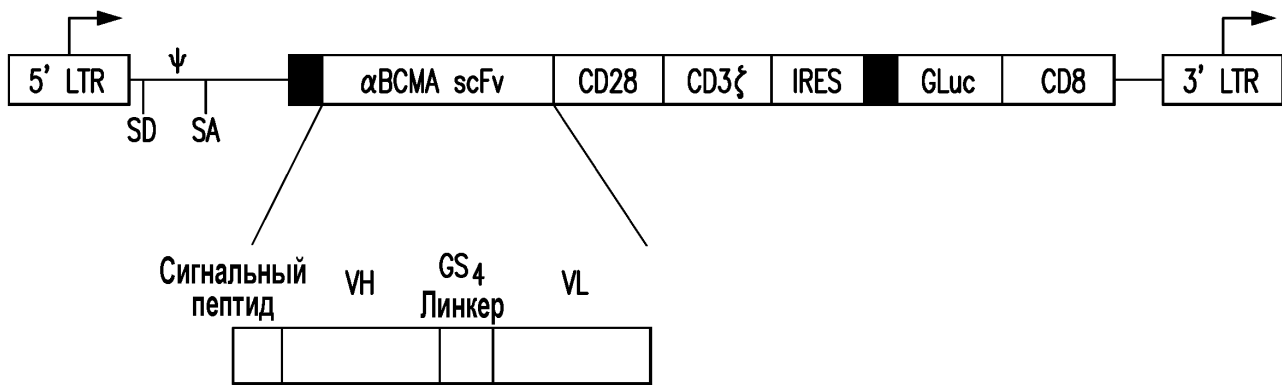
FIELD: immunology.

SUBSTANCE: disclosed are chimeric antigenic receptors (CAR) against B cell maturation antigen (BCMA), immunoreactive cells, a nucleic acid molecule, an expression vector, T-cells. What is also presented is a method for reducing a tumor load, methods for increasing or prolonging the survival time

of a subject, a method for producing an immunoreactive cell, pharmaceutical compositions, sets for tumor treatment.

EFFECT: present invention can find further application in therapy of various tumors expressing BCMA.

89 cl, 29 dwg, 25 tbl, 11 ex



ФИГ.1

RU 2761632 C2

RU 2761632 C2

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По настоящей заявке испрашивается приоритет на основании предварительной патентной заявки США с серийным № 62/088309, поданной 5 декабря 2014 г., полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки и по отношению к которой испрашивается приоритет.

ВВЕДЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к способам и композициям для лечения рака. Изобретение относится к химерным антигенным рецепторам (CAR), которые специфически нацелены на антиген созревания В-клеток (BCMA), иммунореактивным клеткам, содержащим такие CAR, и способам применения таких клеток для лечения рака (например, множественной миеломы).

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Клеточная иммунотерапия является терапией, обладающей потенциалом для излечения рака. Т-клетки и другие иммунные клетки могут быть модифицированы для нацеливания на опухолевые антигены путем введения генетического материала, кодирующего искусственные или синтетические рецепторы для антигена, называемые химерными антигенными рецепторами (CAR), которые специфичны для выбранных антигенов. Недавно таргетированная Т-клеточная терапия с использованием CAR зарекомендовала себя как клинически успешный подход к лечению злокачественных заболеваний крови.

Множественная миелома (ММ) является вторым по распространенности злокачественным заболеванием крови⁸. Примерно 25% пациентов имеют цитогенетику с высокой степенью риска, что предвещает средний период выживания менее 2 лет^{9,10}. Несмотря на достигнутый в последнее время прогресс, независимо от цитогенетики, заболевание по-прежнему считается неизлечимым, за исключением иммунотерапевтического эффекта «трансплантат против миеломы» (GvM) аллогенного трансплантата. Однако использование аллогенных трансплантатов ограничено несоответствием требованиям и высокой частотой связанной с трансплантацией заболеваемости и смертности¹¹. Аналогично эффекту GvM, потенциально излечивающий эффект Т-клеток может быть достигнут с минимальной токсичностью за счет аутологичной адоптивной Т-клеточной терапии.

Миелома может быть идеальным заболеванием для тестирования адоптивной Т-клеточной терапии. Во-первых, как указано выше, аллогенные трансплантаты продемонстрировали, что Т-клетки могут быть средством радикального лечения, даже при минимальной сопутствующей химиотерапии, или без нее, например, после немиелоаблативной трансплантации или пост-трансплантационных инфузий донорских лимфоцитов. Во-вторых, кондиционирующая химиотерапия, возможно, через механизм истощения регуляторных Т-клеток (Treg), повышает эффективность адоптивной Т-клеточной терапии^{4,12}, в силу этого период сразу после аутологичной трансплантации может быть оптимальным моментом для введения Т-клеток, и миелома является одним из нескольких заболеваний, при которых аутологичная трансплантация стволовых клеток является стандартом лечения. В-третьих, иммуномодулирующее лекарственное средство леналидомид может повышать эффективность терапии на основе CAR, как было показано на мышах¹³, и леналидомид обычно используют для лечения ММ. В-четвертых, адоптивная Т-клеточная терапия лучше всего работает в случае заболеваний, поражающих преимущественно костный мозг, таких как ALL^{6,7}, по сравнению с

солидными опухолями или экстрамедуллярным CLL⁴, и аналогично ALL, миелома является заболеванием костного мозга.

Хотя есть множество причин ожидать, что адоптивная Т-клеточная терапия может быть эффективной при ММ, применение адоптивной Т-клеточной терапии при миеломе также связано с особыми проблемами. В отличие от других В-клеточных злокачественных новообразований, экспрессия CD19 имеет место лишь у 2% пациентов с миеломой¹⁴. Более того, в отличие от CD19, все обычные внеклеточные иммунофенотипические маркеры при миеломе (CD138, CD38 и CD56) также экспрессируются на других важных типах клеток, и авторы изобретения прогнозируют, что CAR для любой из этих мишеней приводили бы к неприемлемой токсичности «внеопухолевых мишеней»⁶, которая может быть фатальной даже в случае мишеней, антитела к которым хорошо переносятся, как было в ситуации с нацеленными на HER2 CAR¹⁵. Соответственно, существует потребность в новых терапевтических стратегиях для конструирования CAR, нацеленных на антигены, которые на высоком уровне экспрессируются в клетках ММ и ограниченно экспрессируются в нормальных тканях, для лечения множественной миеломы; стратегиях, которые могут приводить к эффективной эрадикации опухолей с минимальной токсичностью и иммуногенностью.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение, в целом, относится к химерным антигенным рецепторам (CAR), специфически нацеленным на антиген созревания В-клеток (BCMA), иммунореактивным клеткам, содержащим такие CAR, и применению таких CAR и иммунореактивных клеток для лечения множественной миеломы.

Настоящее изобретение относится к CAR. В одном неограничивающем примере CAR содержит внеклеточный антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный домен, при этом внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv) человеческого иммуноглобулина, специфически связывающийся с антигеном созревания В-клеток (BCMA). В конкретных вариантах осуществления человеческий scFv специфически связывается с BCMA с аффинностью связывания (K_D), составляющей от примерно 1×10^{-9} М до примерно 3×10^{-6} М. В конкретных вариантах осуществления человеческий scFv специфически связывается с BCMA с аффинностью связывания (K_D), составляющей от примерно 1×10^{-9} М до примерно 1×10^{-8} М.

В конкретных вариантах осуществления человеческий scFv содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на примерно 80%, примерно 81%, примерно 82%, примерно 83%, примерно 84%, примерно 85%, примерно 86%, примерно 87%, примерно 88%, примерно 89%, примерно 90%, примерно 91%, примерно 92%, примерно 93%, примерно 94%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98% или примерно 99% гомологична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61 и 65.

В конкретных вариантах осуществления человеческий scFv содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на примерно 80%, примерно 81%, примерно 82%, примерно 83%, примерно 84%, примерно 85%, примерно 86%, примерно 87%, примерно 88%, примерно 89%, примерно 90%, примерно 91%, примерно 92%, примерно 93%, примерно 94%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98% или примерно 99% гомологична

аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62 и 66.

В конкретных вариантах осуществления человеческого scFv содержит (а) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на примерно 80%, примерно 81%, примерно 82%, примерно 83%, примерно 84%, примерно 85%, примерно 86%, примерно 87%, примерно 88%, примерно 89%, примерно 90%, примерно 91%, примерно 92%, примерно 93%, примерно 94%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98% или примерно 99% гомологична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61 и 65; и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на примерно 80%, примерно 81%, примерно 82%, примерно 83%, примерно 84%, примерно 85%, примерно 86%, примерно 87%, примерно 88%, примерно 89%, примерно 90%, примерно 91%, примерно 92%, примерно 93%, примерно 94%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98% или примерно 99% гомологична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62 и 66.

В конкретных вариантах осуществления человеческого scFv содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61 и 65, а также их консервативных модификаций.

В конкретных вариантах осуществления человеческого scFv содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62 и 66, а также их консервативных модификаций.

В конкретных вариантах осуществления человеческого scFv содержит (а) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61 и 65, а также их консервативных модификаций, и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62 и 66, а также их консервативных модификаций.

В конкретных вариантах осуществления человеческого scFv содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из: SEQ ID NOS: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61 и 65. В конкретных вариантах осуществления человеческого scFv содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из: SEQ ID NOS: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62 и 66. В конкретных вариантах осуществления человеческого scFv содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 21. В конкретных вариантах осуществления человеческого scFv содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 53. В конкретных вариантах осуществления человеческого scFv содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 57. В конкретных вариантах осуществления человеческого scFv содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 61. В конкретных вариантах осуществления человеческого

в SEQ ID NO: 21, и (ii) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 22, необязательно, с (iii) последовательностью линкера, например, пептидного линкера, между вариабельной областью тяжелой цепи и вариабельной областью легкой цепи. В конкретных вариантах осуществления человеческий scFv содержит (i) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 57, и (ii) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 58, необязательно, с (iii) последовательностью линкера, например, пептидного линкера, между вариабельной областью тяжелой цепи и вариабельной областью легкой цепи. В конкретных вариантах осуществления человеческий scFv содержит (i) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 61, и (ii) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 62, необязательно, с (iii) последовательностью линкера, например, пептидного линкера, между вариабельной областью тяжелой цепи и вариабельной областью легкой цепи. В конкретных вариантах осуществления человеческий scFv содержит (i) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 65, и (ii) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 66, необязательно, с (iii) последовательностью линкера, например, пептидного линкера, между вариабельной областью тяжелой цепи и вариабельной областью легкой цепи.

В конкретных вариантах осуществления человеческий scFv содержит (a) CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 91, 97, 103, 109, 115, 121, 127, 133, 139, 145, 151, 157, 163, 169, 175, 181 и 187; и (b) CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 94, 100, 106, 112, 118, 124, 130, 136, 142, 148, 154, 160, 166, 172, 178, 184 и 190.

В конкретных вариантах осуществления человеческий scFv содержит (a) CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 90, 96, 102, 108, 114, 120, 126, 132, 138, 144, 150, 156, 162, 168, 174, 180 и 186, а также их консервативных модификаций; и (b) CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 93, 99, 105, 111, 117, 123, 129, 135, 141, 147, 153, 159, 165, 171, 177, 183 и 189, а также их консервативных модификаций.

В конкретных вариантах осуществления человеческий scFv содержит (a) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 89, 95, 101, 107, 113, 119, 125, 131, 137, 143, 149, 155, 161, 167, 173, 179 и 185, а также их консервативных модификаций; и (b) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 92, 98, 104, 110, 116, 122, 128, 134, 140, 146, 152, 158, 164, 170, 176, 182 и 188, а также их консервативных модификаций. В конкретных вариантах осуществления человеческий scFv содержит: (a) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 89, 95, 101, 107, 113, 119, 125, 131, 137, 143, 149, 155, 161, 167, 173, 179 и 185; (b) CDR2 вариабельной

области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 90, 96, 102, 108, 114, 120, 126, 132, 138, 144, 150, 156, 162, 168, 174, 180 и 186; (с) CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 91, 97, 103, 109, 115, 121, 127, 133, 139, 145, 151, 157, 163, 169, 175, 181 и 187; (d) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 92, 98, 104, 110, 116, 122, 128, 134, 140, 146, 152, 158, 164, 170, 176, 182 и 188; (е) CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 93, 99, 105, 111, 117, 123, 129, 135, 141, 147, 153, 159, 165, 171, 177, 183 и 189; и (f) CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 94, 100, 106, 112, 118, 124, 130, 136, 142, 148, 154, 160, 166, 172, 178, 184 и 190. В конкретных вариантах осуществления человеческий scFv содержит (a) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 89, или ее консервативные модификации; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 90, или ее консервативные модификации; и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 91, или ее консервативные модификации; (b) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 95, или ее консервативные модификации; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 96, или ее консервативные модификации; и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 97, или ее консервативные модификации; (с) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 101, или ее консервативные модификации; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 102, или ее консервативные модификации; и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 103, или ее консервативные модификации; (d) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 107, или ее консервативные модификации; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 108, или ее консервативные модификации; и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 109, или ее консервативные модификации; (е) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 113, или ее консервативные модификации; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 114, или ее консервативные модификации; и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 115, или ее консервативные модификации; (f) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 119, или ее консервативные модификации; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 120, или ее консервативные модификации; и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи,

аминокислоты 14-22 из SEQ ID NO: 71. В конкретных вариантах осуществления
человеческий scFv, который связывается с областью эпитопа, содержащей аминокислоты
14-22 из SEQ ID NO: 71, содержит V_H , содержащую аминокислотную последовательность,
5 приведенную в SEQ ID NO: 21, и V_L , содержащую аминокислотную последовательность,
приведенную в SEQ ID NO: 22. В конкретных вариантах осуществления человеческого
scFv, который связывается с областью эпитопа, содержащей аминокислоты 14-22 из
SEQ ID NO: 71, содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность,
10 приведенную в SEQ ID NO: 119, V_H CDR2, содержащую аминокислотную
последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 120, V_H CDR3, содержащую
аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 121, V_L CDR1,
содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 122,
 V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID
15 NO: 123, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную
в SEQ ID NO: 124.

В соответствии с настоящим изобретением, внеклеточный антигенсвязывающий
домен ковалентно связан с трансмембранным доменом. Внеклеточный
антигенсвязывающий домен может содержать сигнальный пептид, который ковалентно
20 связан с 5'-концом внеклеточного антигенсвязывающего домена. В конкретных
вариантах осуществления трансмембранный домен CAR содержит полипептид CD8,
полипептид CD28, полипептид CD3 ζ , полипептид CD4, полипептид 4-1BB, полипептид
OX40, полипептид ICOS, полипептид CTLA-4, полипептид PD-1, полипептид LAG-3,
полипептид 2B4, полипептид BTLA, синтетический пептид (не на основе белка,
25 связанного с иммунным ответом) или их сочетание. В конкретных вариантах
осуществления трансмембранный домен содержит полипептид CD8. В конкретных
вариантах осуществления трансмембранный домен содержит полипептид CD28.

В соответствии с настоящим изобретением, внутриклеточный домен содержит
полипептид CD3 ζ . В конкретных вариантах осуществления внутриклеточный домен
30 дополнительно содержит по меньшей мере одну сигнальную область. В конкретных
вариантах осуществления по меньшей мере одна сигнальная область содержит
полипептид CD28, полипептид 4-1BB, полипептид OX40, полипептид ICOS, полипептид
DAP-10, полипептид PD-1, полипептид CTLA-4, полипептид LAG-3, полипептид 2B4,
полипептид BTLA, синтетический пептид (не на основе белка, связанного с иммунным
35 ответом) или их сочетание. В конкретных вариантах осуществления сигнальная область
представляет собой костимулирующую сигнальную область. В конкретных вариантах
осуществления костимулирующая сигнальная область содержит полипептид CD28,
полипептид 4-1BB, полипептид OX40, полипептид ICOS, полипептид DAP-10 или их
сочетание. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере одна
40 костимулирующая сигнальная область содержит полипептид CD28. В конкретных
вариантах осуществления по меньшей мере одна сигнальная область содержит
полипептид 4-1BB. В одном конкретном неограничивающем варианте осуществления
трансмембранный домен содержит полипептид CD28, внутриклеточный домен содержит
полипептид CD3 ζ и по меньшей мере один сигнальный домен содержит полипептид
45 CD28.

В конкретных вариантах осуществления CAR экспрессируется рекомбинантно. CAR
может экспрессироваться с вектора. В конкретных вариантах осуществления вектор
представляет собой γ -ретровирусный вектор.

Настоящее изобретение также относится к выделенным иммунореактивным клеткам, содержащим вышеописанные CAR. В конкретных вариантах осуществления выделенная иммунореактивная клетка трансдуцирована CAR, например, CAR конститутивно экспрессируется на поверхности иммунореактивной клетки. В конкретных вариантах осуществления выделенная иммунореактивная клетка дополнительно трансдуцирована по меньшей мере одним костимулирующим лигандом, вследствие чего иммунореактивная клетка экспрессирует по меньшей мере один костимулирующий лиганд. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один костимулирующий лиганд выбирают из группы, состоящей из 4-1BBL, CD80, CD86, CD70, OX40L, CD48, TNFRSF14, а также их сочетаний. В конкретных вариантах осуществления выделенная иммунореактивная клетка дополнительно трансдуцирована по меньшей мере одним цитокином, вследствие чего иммунореактивная клетка секретирует по меньшей мере один цитокин. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один цитокин выбирают из группы, состоящей из IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-11, IL-12, IL-15, IL-17, IL-21, а также их сочетаний. В некоторых вариантах осуществления выделенную иммунореактивную клетку выбирают из группы, состоящей из Т-клетки, клетки-естественного киллера (NK), цитотоксического Т-лимфоцита (CTL), регуляторной Т-клетки, человеческой эмбриональной стволовой клетки, лимфоидной клетки-предшественника, клетки-предшественника Т-клетки и плюрипотентной стволовой клетки, из которой могут дифференцироваться лимфоидные клетки. В конкретных вариантах осуществления иммунореактивная клетка представляет собой Т-клетку.

Настоящее изобретение также относится к молекулам нуклеиновой кислоты, кодирующим раскрытые в настоящем документе CAR, векторам, содержащим молекулы нуклеиновой кислоты, и клеткам-хозяевам, экспрессирующим такие молекулы нуклеиновой кислоты. В конкретных вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты имеет нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 207. В конкретных вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты имеет нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 208. В конкретных вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты имеет нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 209. В конкретных вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты имеет нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 229. В конкретных вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты имеет нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 230. В конкретных вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты имеет нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 231. В конкретных вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты имеет нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 232. В конкретных вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты имеет нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 233. В конкретных вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты имеет нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 234. В конкретных вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты имеет нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 235. В конкретных вариантах осуществления вектор представляет собой γ -ретровирусный вектор. В конкретных вариантах осуществления клетка-хозяин представляет собой Т-клетку.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способам применения вышеописанной иммунореактивной клетки для уменьшения опухолевой нагрузки у субъекта. Например, настоящее изобретение относится к способу уменьшения

опухолевой нагрузки у субъекта, включающему введение эффективного количества раскрытой в настоящем документе иммунореактивной клетки субъекту, в результате чего индуцируется гибель опухолевых клеток у субъекта. В конкретных вариантах осуществления способ приводит к уменьшению количества опухолевых клеток. В другом варианте осуществления способ приводит к уменьшению размера опухоли. В другом варианте осуществления способ приводит к уничтожению опухоли у субъекта. В конкретных вариантах осуществления опухоль выбирают из группы, состоящей из множественной миеломы, неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), глиобластомы и макроглобулинемии Вальденстрема. В конкретных вариантах осуществления опухоль представляет собой множественную миелому. В конкретных вариантах осуществления субъект является человеком. В конкретных вариантах осуществления иммунореактивная клетка представляет собой Т-клетку.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способам применения вышеописанной иммунореактивной клетки для увеличения или продления срока выживания субъекта, имеющего неоплазию. Например, настоящее изобретение относится к способу увеличения или продления срока выживания субъекта, имеющего неоплазию, включающему введение эффективного количества раскрытой в настоящем документе иммунореактивной клетки субъекту, в результате чего увеличивается или продлевается срок выживания субъекта. В конкретных вариантах осуществления неоплазию выбирают из группы, состоящей из множественной миеломы, неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), глиобластомы и макроглобулинемии Вальденстрема. В конкретных вариантах осуществления неоплазия представляет собой множественную миелому. В конкретных вариантах осуществления способ приводит к уменьшению или уничтожению опухолевой нагрузки у субъекта.

Настоящее изобретение также относится к способам получения иммунореактивной клетки, которая связывается с ВСМА. В одном неограничивающем примере способ включает введение в иммунореактивную клетку нуклеотидной последовательности, кодирующей химерный антигенный рецептор (CAR), который содержит внеклеточный антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный домен, при этом внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит человеческий scFv, который специфически связывается с ВСМА.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим эффективное количество раскрытых в настоящем документе иммунореактивных клеток и фармацевтически приемлемый эксципиент. В конкретных вариантах осуществления фармацевтические композиции предназначены для лечения неоплазии. В конкретных вариантах осуществления неоплазию выбирают из группы, состоящей из множественной миеломы, неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), глиобластомы и макроглобулинемии Вальденстрема. В конкретных вариантах осуществления неоплазия представляет собой множественную миелому.

Настоящее изобретение также относится к наборам для лечения неоплазии, включающим раскрытые в настоящем документе иммунореактивные клетки. В конкретных вариантах осуществления набор дополнительно включает письменные инструкции по применению иммунореактивной клетки для лечения неоплазии. В конкретных вариантах осуществления неоплазию выбирают из группы, состоящей из множественной миеломы, неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), глиобластомы и макроглобулинемии Вальденстрема.

В конкретных вариантах осуществления неоплазия представляет собой множественную миелому.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

5 Следующее далее подробное описание, приведенное в качестве примера, но не предназначенное для ограничения изобретения конкретными описанными вариантами осуществления, может быть понятным в сочетании с сопроводительными чертежами.

На фигуре 1 представлен химерный антигенный рецептор, нацеленный на ВСМА, в соответствии с одним неограничивающим вариантом осуществления настоящего изобретения.

10 На фигуре 2 показана экспрессия ВСМА человека в нормальных тканях и линиях раковых клеток человека.

На фигуре 3 показана экспрессия раскрытого в настоящем документе ВСМА CAR на Т-клетках человека.

15 На фигуре 4 показана перекрестная реактивность человеческих scFv, нацеленных на ВСМА человека, с ВСМА мыши.

На фигуре 5 показана цитолитическая активность раскрытого в настоящем документе ВСМА CAR в отношении клеток ЗТЗ, избыточно экспрессирующих ВСМА.

На фигуре 6 показана цитолитическая активность раскрытого в настоящем документе ВСМА CAR в отношении линии клеток множественной миеломы человека.

20 На фигуре 7 представлен химерный антигенный рецептор, нацеленный на ВСМА, в соответствии с одним неограничивающим вариантом осуществления настоящего изобретения.

25 На фигуре 8 представлена молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая ВСМА-нацеленный CAR в соответствии с одним неограничивающим вариантом осуществления настоящего изобретения.

На фигуре 9 представлена молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая ВСМА-нацеленный CAR в соответствии с одним неограничивающим вариантом осуществления настоящего изобретения.

30 На фигуре 10 представлена молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая ВСМА-нацеленный CAR в соответствии с одним неограничивающим вариантом осуществления настоящего изобретения.

На фигуре 11 представлена молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая ВСМА-нацеленный CAR в соответствии с одним неограничивающим вариантом осуществления настоящего изобретения.

35 На фигуре 12 представлена молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая ВСМА-нацеленный CAR в соответствии с одним неограничивающим вариантом осуществления настоящего изобретения.

На фигуре 13 показана цитотоксичность нацеленных на ВСМА CAR Т-клеток в отношении линий клеток множественной миеломы человека.

40 На фигуре 14 показана индукция секреции цитокинов ВСМА-нацеленных CAR Т-клеток.

На фигуре 15 показана противоопухолевая активность ВСМА-нацеленных CAR Т-клеток.

45 На фигурах 16А и 16В показана цитолитическая активность ВСМА-нацеленных CAR Т-клеток. (А) Показано процентное содержание GFP⁺ клеток опухолевой линии в момент времени 0. (В) Показан процент уничтожения GFP⁺ клеток опухолевой линии в момент времени 36 часов.

На фигуре 17 показано картирование эпитопов ET140-3.

На фигуре 18 показано картирование эпитопов ET140-24.

На фигуре 19 показано картирование эпитопов ET140-54.

На фигуре 20 показано картирование эпитопов ET140-3, ET140-24 и ET140-54.

На фигуре 21 представлены данные скрининга ET140-3, ET140-24, ET140-37, ET140-40 и ET140-54 методом ELISA.

На фигуре 22 представлены данные скрининга ET140-3, ET140-24, ET140-37, ET140-40 и ET140-54 методом FACS.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение, в целом, относится к химерным антигенным рецепторам (CAR), нацеленным на ВСМА. В одном неограничивающем примере CAR содержит внеклеточный антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный домен, при этом внеклеточный антигенсвязывающий домен специфически связывается с ВСМА. Настоящее изобретение также относится к иммунореактивным клеткам (например, Т-клетке, клетке-естественному киллеру (НК), цитотоксическому Т-лимфоциту (CTL), регуляторной Т-клетке, человеческой эмбриональной стволовой клетке, лимфоидной клетке-предшественнику, клетке-предшественнику Т-клетки и плюрипотентной стволовой клетке, из которой могут дифференцироваться лимфоидные клетки), экспрессирующим ВСМА-нацеленные CAR, и способам применения таких иммунореактивных клеток для лечения опухоли, например, множественной миеломы.

1. Определения

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то значение, которое им обычно придают специалисты в области, к которой относится данное изобретение. В следующих литературных источниках специалист может найти определения многих терминов, используемых в рамках данного изобретения: Singleton *et al.*, Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2-е издание, 1994); The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988); The Glossary of Genetics, 5-е издание, R. Rieger *et al.* (eds.), Springer Verlag (1991); и Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991). Следующие термины, используемые в настоящем документе, имеют значения, определенные для них ниже, если не указано иное.

Используемый в настоящем документе термин «примерно» или «приблизительно» означает допустимый диапазон ошибки для конкретной величины, что может определять рядовой специалист в данной области; этот диапазон будет зависеть частично от того, каким образом величину определяют или измеряют, то есть, от ограничений системы измерения. Например, «примерно» может означать «в пределах 3 или более чем 3 стандартных отклонений», в соответствии с практикой в данной области. Альтернативно, «примерно» может означать «диапазон вплоть до 20%, предпочтительно до 10%, более предпочтительно до 5% и даже более предпочтительно до 1% от конкретной величины». Альтернативно, особенно в случае биологических систем или процессов, термин может означать «в пределах порядка величины», предпочтительно в пределах 5-кратного значения, и более предпочтительно, в пределах 2-двукратного значения величины.

Используемый в настоящем документе термин «популяция клеток» означает группу из по меньшей мере двух клеток, имеющих сходные или разные фенотипы. В неограничивающих примерах популяция клеток может включать по меньшей мере примерно 10, по меньшей мере примерно 100, по меньшей мере примерно 200, по меньшей мере примерно 300, по меньшей мере примерно 400, по меньшей мере примерно 500, по меньшей мере примерно 600, по меньшей мере примерно 700, по меньшей мере примерно 800, по меньшей мере примерно 900, по меньшей мере примерно 1000 клеток,

имеющих сходные или разные фенотипы.

Используемый в настоящем документе термин «антитело» означает не только интактные молекулы антител, но также и фрагменты молекул антител, которые сохраняют способность связывать иммуноген. Такие фрагменты также хорошо известны в данной области и постоянно используются как *in vitro*, так и *in vivo*. Соответственно, используемый в настоящем документе термин «антитело» означает не только интактные молекулы иммуноглобулинов, но также и хорошо известные активные фрагменты F(ab')₂ и Fab. Фрагменты F(ab')₂ и Fab, которые лишены Fc-фрагмента интактного антитела, быстрее удаляются из системы циркуляции и могут отличаться меньшим неспецифическим связыванием с тканями, чем интактное антитело (Wahl *et al.*, J. Nucl. Med. 24: 316-325 (1983)). Антитела по изобретению включают полноразмерные природные антитела, биспецифические антитела; химерные антитела; Fab, Fab', одноцепочечные фрагменты V-области (scFv), слитые полипептиды и необычные антитела.

Используемый в настоящем документе термин «одноцепочечный переменный фрагмент» или «scFv» означает слитый белок из переменных областей тяжелой (V_H) и легкой (V_L) цепей иммуноглобулина (например, мыши или человека), ковалентно связанных, с образованием V_H::V_L гетеродимера. Тяжелая (V_H) и легкая (V_L) цепи либо связаны напрямую, либо связаны с помощью закодированного пептидного линкера (например, длиной 10, 15, 20, 25 аминокислот), который соединяет N-конец V_H с C-концом V_L или C-конец V_H с N-концом V_L. Как правило, линкер бывает богат остатками глицина для гибкости, а также остатками серина или треонина для растворимости. Линкер может связывать переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи внеклеточного антигенсвязывающего домена. Неограничивающие примеры линкеров приведены в Shen *et al.*, Anal. Chem. 80(6): 1910-1917 (2008) и WO 2014/087010, полное содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки. В конкретных вариантах осуществления линкер представляет собой линкер G4S.

В неограничивающем примере линкер имеет аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 210, которая представлена ниже.

GGGGSGGGSGGGGS [SEQ ID NO: 210].

В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность, кодирующая аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 210, приведена в SEQ ID NO: 211, которая представлена ниже:

GGTGGAGGTGGATCAGGTGGAGGTGGATCTGGTGGAGGTGGATCT [SEQ ID NO: 211].

В одном неограничивающем примере линкер имеет аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 69, которая представлена ниже.

SRGGGGSGGGSGGGGSLEMA [SEQ ID NO: 69]

В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность, кодирующая аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69, приведена в SEQ ID NO: 70, которая представлена ниже:

tctagaggtggtggtgtagcggcgccggcggtctggtggtggtggatccctcgagatggcc [SEQ ID NO: 70]

Несмотря на удаление константных областей и введение линкера, белки scFv сохраняют специфичность исходного иммуноглобулина. Антитела, представляющие собой одноцепочечный полипептид Fv, могут экспрессироваться с нуклеиновой кислоты, содержащей кодирующие V_H и V_L последовательности, как описано в Huston, *et al.* (Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 85: 5879-5883, 1988). Смотри также патенты США №№ 5091513,

5132405 и 4956778; и публикации патентов США №№ 20050196754 и 20050196754.

Описаны антагонистические scFv, обладающие ингибирующей активностью (смотри, например, Zhao *et al.*, Hybridoma (Larchmt) 2008 27(6): 455-51; Peter *et al.*, J Cachexia Sarcopenia Muscle 2012 August 12; Shieh *et al.*, J Immunol 2009 183(4): 2277-85; Giomarelli *et al.*, Thromb Haemost 2007 97(6): 955-63; Fife *et al.*, J Clin Invest 2006 116(8): 2252-61; Brocks *et al.*, Immunotechnology 1997 3(3): 173-84; Moosmayer *et al.*, Ther Immunol 1995 2(10): 31-40). Описаны агонистические scFv, обладающие стимулирующей активностью (смотри, например, Peter *et al.*, J Biol Chem 2003 278(38): 36740-7; Xie *et al.*, Nat Biotech 1997 15(8): 768-71; Ledbetter *et al.*, Crit Rev Immunol 1997 17(5-6): 427-55; Ho *et al.*, Biochim Biophys Acta 2003 1638(3): 257-66).

Используемый в настоящем документе термин «F(ab)» означает фрагмент структуры антитела, который связывается с антигеном, но является одновалентным и не имеет Fc-части, например, при расщеплении антитела ферментом папаином образуются два F(ab)-фрагмента и Fc-фрагмент (например, константная область тяжелой (H) цепи; Fc-область, которая не связывается с антигеном).

Используемый в настоящем документе термин «F(ab')₂» означает фрагменты антитела, получаемые при расщеплении пепсином целых IgG антител, причем данный фрагмент имеет две антигенсвязывающие области (ab') (двухвалентные), причем каждая (ab') область содержит две отдельные аминокислотные цепи, часть H-цепи и легкая (L) цепь соединены S-S связью для связывания антигена и при этом оставшиеся части H-цепей связаны вместе. «F(ab')₂»-фрагмент может быть разделен на два отдельных Fab'-фрагмента.

Используемый в настоящем документе термин «вектор» означает любой генетический элемент, такой как плазида, фаг, транспозон, космида, хромосома, вирус, вирион и так далее, который способен к репликации, будучи связан с правильными контрольными элементами, и который может переносить последовательности генов в клетки. Таким образом, термин охватывает клонирующие и экспрессионные векторы, а также вирусные векторы и плазмидные векторы.

Используемый в настоящем документе термин «экспрессионный вектор» означает рекомбинантную нуклеотидную последовательность, то есть, молекулу рекомбинантной ДНК, содержащую нужную кодирующую последовательность и соответствующие нуклеотидные последовательности, необходимые для экспрессии функционально связанной кодирующей последовательности в конкретном организме-хозяине. Нуклеотидные последовательности, необходимые для экспрессии в прокариотах, как правило, включают промотор, оператор (необязательно) и сайт связывания рибосомы, часто наряду с другими последовательностями. В эукариотических клетках, как известно, используются промоторы, энхансеры, а также последовательности терминации и сигналы полиаденилирования.

Используемый в настоящем документе термин «CDR» означает аминокислотные последовательности определяющей комплементарности области антитела, которые представляют собой гипервариабельные области тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов. Смотри, например, Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 4-е издание, U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health (1987). Как правило, антитела содержат по три области CDR, или CDR, в вариабельных областях тяжелой цепи и легкой цепи. CDR предоставляют большинство контактирующих остатков для связывания антитела с антигеном или эпитопом. В конкретных вариантах осуществления границы областей CDR определяют, используя систему Kabat (Kabat, E. A., *et al.* (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest,

пятое издание, U.S. Department of Health и Human Services, NIH Publication No. 91-3242).

Используемый в настоящем документе термин «аффинность» означает меру силы связывания. Без привязки к конкретной теории, аффинность зависит от близости, создаваемой стереохимическим соответствием, между антигенсвязывающим центром антитела и антигенными детерминантами, от размера области контакта между ними и от распределения заряженных и гидрофобных групп. Аффинность также включает термин «авидность», который означает силу связи антиген-антитело после образования обратимых комплексов. Методы расчета аффинности антитела для антигена известны в данной области, они включают проведение экспериментов по связыванию для расчета аффинности. Активность антитела в функциональных анализах (например, в анализе методом проточной цитометрии) также является отражением аффинности антитела. Антитела и показатели аффинности можно фенотипически характеризовать и сравнивать с использованием функциональных анализов (например, анализа методом проточной цитометрии).

Молекулы нуклеиновой кислоты, полезные в способах по изобретению, включают любую молекулу нуклеиновой кислоты, которая кодирует полипептид по изобретению или его фрагмент. Такие молекулы нуклеиновой кислоты не обязательно должны быть на 100% идентичны эндогенной нуклеотидной последовательности, однако они, как правило, будут иметь существенную идентичность. Полинуклеотиды, имеющие «существенную идентичность» с эндогенной последовательностью, как правило, способны гибридизоваться с по меньшей мере одной цепью двухцепочечной молекулы нуклеиновой кислоты. «Гибридизация» означает спаривание, с образованием двухцепочечной молекулы, между комплементарными полинуклеотидными последовательностями (например, гена, описанного в настоящем документе) или их частями в разных условиях строгости. (Смотри, например, Wahl, G. M. and S. L. Berger (1987) *Methods Enzymol.* 152: 399; Kimmel, A. R. (1987) *Methods Enzymol.* 152: 507).

Например, концентрация соли в строгих условиях, как правило, будет составлять менее примерно 750 мМ NaCl и 75 мМ цитрата тринатрия, предпочтительно менее примерно 500 мМ NaCl и 50 мМ цитрата тринатрия, и более предпочтительно менее примерно 250 мМ NaCl и 25 мМ цитрата тринатрия. Низкую строгость условий гибридизации можно получать в отсутствие органических растворителей, например, формамида, в то время как высокую строгость условий гибридизации можно получать в присутствии по меньшей мере примерно 35% формамида, и более предпочтительно по меньшей мере примерно 50% формамида. Температура в строгих условиях, как правило, включает температуру по меньшей мере примерно 30°C, более предпочтительно по меньшей мере примерно 37°C и наиболее предпочтительно по меньшей мере примерно 42°C. Различные дополнительные параметры, такие как время гибридизации, концентрация детергента, например, додецилсульфата натрия (SDS), а также включение или исключение ДНК-носителя, хорошо известны специалистам в данной области. Комбинируя эти различные условия по мере необходимости, можно добиваться различных уровней строгости. В предпочтительном варианте осуществления гибридизация будет происходить при 30°C в растворе, содержащем 750 мМ NaCl, 75 мМ цитрата тринатрия и 1% SDS. В более предпочтительном варианте осуществления гибридизация будет происходить при 37°C в растворе, содержащем 500 мМ NaCl, 50 мМ цитрата тринатрия, 1% SDS, 35% формамида и 100 мкг/мл денатурированной ДНК спермы лосося (оцДНК). В наиболее предпочтительном варианте осуществления гибридизация будет происходить при 42°C в растворе, содержащем 250 мМ NaCl, 25 мМ цитрата тринатрия, 1% SDS, 50% формамида и 200 мкг/мл оцДНК. Полезные

вариации этих условий будут очевидны для специалистов в данной области.

В большинстве случаев строгость условий на этапах промывания после гибридизации также будут варьироваться. Строгость условий при промывании может определяться концентрацией соли и температурой. Как описано выше, строгость условий при промывании можно повышать путем снижения концентрации соли или путем повышения температуры. Например, концентрация соли в строгих условиях на этапах промывания предпочтительно будет составлять менее примерно 30 мМ NaCl и 3 мМ цитрата тринатрия, и наиболее предпочтительно менее примерно 15 мМ NaCl и 1,5 мМ цитрата тринатрия. Температура в строгих условиях на этапах промывания, как правило, будет включать температуру по меньшей мере примерно 25°C, более предпочтительно по меньшей мере примерно 42°C, и еще более предпочтительно по меньшей мере примерно 68°C. В предпочтительном варианте осуществления этапы промывания будут проводиться при 25°C в растворе, содержащем 30 мМ NaCl, 3 мМ цитрата тринатрия и 0,1% SDS. В более предпочтительном варианте осуществления этапы промывания будут проводиться при 42°C в растворе, содержащем 15 мМ NaCl, 1,5 мМ цитрата тринатрия и 0,1% SDS. В более предпочтительном варианте осуществления этапы промывания будут проводиться при 68°C в растворе, содержащем 15 мМ NaCl, 1,5 мМ цитрата тринатрия и 0,1% SDS. Дополнительные вариации этих условий будут очевидны для специалистов в данной области. Методы гибридизации хорошо известны специалистам в данной области и описаны, например, в Benton and Davis (Science 196: 180, 1977); Grunstein and Rogness (Proc. Natl. Acad. Sci., USA 72: 3961, 1975); Ausubel *et al.* (Current Protocols in Molecular Biology, Wiley Interscience, New York, 2001); Berger and Kimmel (Guide to Molecular Cloning Techniques, 1987, Academic Press, New York); и Sambrook *et al.*, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York.

Выражение «по существу идентичны» означает, что полипептид или молекула нуклеиновой кислоты проявляет по меньшей мере 50% идентичности с эталонной аминокислотной последовательностью (например, любой из аминокислотных последовательностей, описанных в настоящем документе) или нуклеотидной последовательностью (например, любой из нуклеотидных последовательностей, описанных в настоящем документе). Предпочтительно, такая последовательность на по меньшей мере 60%, более предпочтительно 80% или 85%, и более предпочтительно 90%, 95% или даже 99% идентична на аминокислотном или нуклеотидном уровне последовательности, используемой для сравнения.

Идентичность последовательностей, как правило, определяют с использованием программ анализа последовательностей (например, пакета программ для анализа последовательностей от Genetics Computer Group, University of Wisconsin Biotechnology Center, 1710 University Avenue, Madison, Wis. 53705; программ BLAST, BESTFIT, GAP или PILEUP/PRETTYBOX). Такие программы сопоставляют идентичные или сходные последовательности путем присвоения степени гомологии в случае различных замен, делеций и/или других модификаций. В иллюстративном подходе для определения степени идентичности можно использовать программу BLAST с показателем вероятности от e^{-3} до e^{-100} , указывающим на близкородственную последовательность.

Используемый в настоящем документе термин «аналог» означает структурно родственный полипептид или молекулу нуклеиновой кислоты, обладающие функцией эталонного полипептида или молекулы нуклеиновой кислоты.

Используемый в настоящем документе термин «лиганд» означает молекулу, которая связывается с рецептором. В частности, лиганд связывает рецептор на другой клетке,

делая возможным межклеточное узнавание и/или взаимодействие.

Используемый в настоящем документе термин «заболевание» означает любое состояние или расстройство, которое нарушает или препятствует нормальному функционированию клетки, ткани или органа. Примеры заболеваний включают

5 неоплазию или инфицирование патогенами клетки.
Используемый в настоящем документе термин «эффективное количество» означает количество, достаточное для достижения терапевтического эффекта. В конкретных вариантах осуществления «эффективное количество» представляет собой количество, достаточное для остановки, ослабления или ингибирования непрерывной пролиферации,

10 роста или метастазирования (например, инвазии или миграции) неоплазии.
Используемый в настоящем документе термин «гетерологичные молекула нуклеиновой кислоты или полипептид» означает молекулу нуклеиновой кислоты (например, молекулу кДНК, ДНК или РНК) или полипептид, которые обычно не присутствуют в клетке или образце, полученном из клетки. Такая нуклеиновая кислота

15 может быть из другого организма или она, например, может представлять собой молекулу мРНК, которая обычно не экспрессируется в клетке или образце.
Используемый в настоящем документе термин «иммунореактивная клетка» означает клетку, которая функционирует при иммунном ответе, либо ее предшественника или потомство.

20 Используемый в настоящем документе термин «модуляция» означает положительное или отрицательное изменение. Иллюстративная модуляция включает изменение на примерно 1%, примерно 2%, примерно 5%, примерно 10%, примерно 25%, примерно 50%, примерно 75% или примерно 100%.

Используемый в настоящем документе термин «увеличение» означает положительное

25 изменение на по меньшей мере примерно 5%, включая, но без ограничения, положительное изменение на примерно 5%, на примерно 10%, на примерно 25%, на примерно 30%, на примерно 50%, на примерно 75% или на примерно 100%.
Используемый в настоящем документе термин «уменьшение» означает отрицательное

30 отрицательное изменение на по меньшей мере примерно 5%, включая, но без ограничения, отрицательное изменение на примерно 5%, на примерно 10%, на примерно 25%, на примерно 30%, на примерно 50%, на примерно 75% или на примерно 100%.
Используемый в настоящем документе термин «выделенная клетка» означает клетку,

35 которая отделена от молекулярных и/или клеточных компонентов, которые обычно окружают клетку.
Используемый в настоящем документе термин «выделенный», «очищенный» или «биологически чистый» относится к материалу, который в разной степени свободен от

компонентов, которые обычно окружают его в его естественном состоянии.
«Выделенный» указывает на состояние отделенности от исходного источника или окружающей среды. «Очищенный» указывает на более высокую степень отделенности,

40 чем при выделении. «Очищенный» или «биологически чистый» белок в достаточной степени свободен от других материалов, так что любые примеси существенно не влияют на биологические свойства белка или не вызывают другие неблагоприятные последствия. То есть, нуклеиновая кислота или пептид по данному изобретению являются очищенными, если они по существу свободны от клеточного материала, вирусного

45 материала или культуральной среды в случае получения методами рекомбинантной ДНК, либо химических предшественников или других химических реагентов в случае химического синтеза. Чистоту и гомогенность, как правило, определяют методами аналитической химии, например, электрофорезом в полиакриламидном геле или

высокоэффективной жидкостной хроматографией. Термин «очищенный» может указывать на то, что нуклеиновая кислота или белок образуют практически одну полосу в геле при электрофорезе. В случае белка, который может быть подвергнут модификациям, например, фосфорилированию или гликозилированию, различные модификации могут приводить к образованию разных выделенных белков, которые могут быть очищены отдельно.

Используемый в настоящем документе термин «секретируемый» относится к полипептиду, который высвобождается из клетки секреторным путем через эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи и в виде везикула, который временно сливается с клеточной плазматической мембраной, выводя белки из клетки.

Используемый в настоящем документе термин «специфически связывает» или «специфически связывается с» или «специфически нацелен» означает, что полипептид или его фрагмент узнает и связывает интересующую биологическую молекулу (например, полипептид), но практически не узнает и не связывает другие молекулы в образце, например, биологическом образце, который естественным образом содержит полипептид по изобретению.

Используемый в настоящем документе термин «лечение» или «терапия» означает клиническое вмешательство в попытке изменить течение заболевания у индивидуума или клетки, которые подвергаются лечению, и которое может производиться либо в профилактических целях, либо во время клинической патологии. Терапевтические эффекты лечения включают, но не ограничиваются ими, предотвращение возникновения или рецидива заболевания, ослабление симптомов, уменьшение любых прямых или косвенных патологических последствий заболевания, предотвращение метастазирования, снижение скорости прогрессирования заболевания, облегчение или ослабление болезненного состояния, а также достижение ремиссии или более благоприятного прогноза. В случае предотвращения заболевания или нарушения, лечение может предотвращать ухудшение состояния вследствие заболевания у субъекта с текущим или диагностированным заболеванием, или у субъекта, предположительно имеющего заболевание, однако лечение также способно предотвращать начало развития заболевания или симптома заболевания у субъекта, имеющего риск развития заболевания или предположительно имеющего заболевание.

Используемый в настоящем документе термин «субъект» означает любое животное (например, млекопитающее), включая, но без ограничения, людей, приматов, кроме человека, грызунов и тому подобное (например, которые будут получать конкретное лечение или от которых будут получены клетки).

II. Антиген созревания В-клеток (BCMA)

BCMA является идеальной мишенью для адоптивной Т-клеточной терапии (например, терапии CAR), поскольку BCMA вовлечен в дифференциацию и сигнализацию В-клеток и, как известно, экспрессируется на незлокачественных дифференцированных В-клетках и плазматических клетках. Хотя может существовать риск индуцирования аплазии В-клеток, аплазия В-клеток, индуцируемая CD19 CAR, переносилась довольно легко. Несколько групп исследователей подтвердили экспрессию BCMA на поверхности клеток множественной миеломы (ММ), при этом одна группа исследователей установила, что он может являться альтернативой CD138 в качестве FACS маркера для злокачественных плазматических клеток из свежих или замороженных образцов, полученных от пациента, с величиной средней относительной СИФ, составляющей 9-16 (n=35)^{1,2}.

В конкретных неограничивающих вариантах осуществления BCMA представляет собой BCMA человека, имеющий аминокислотную последовательность, приведенную

в SEQ ID NO: 71, или его фрагменты.

SEQ ID NO: 71 представлена ниже:

MLQMAGQCSQNEYFDSLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNAI
LWTCLGLSLIISLAVFVLMFLLRKINSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKSRTGDE
10 IILPRGLEYTVEECTCEDCIKSKPKVDSHCFPLPAMEEGATILVTTKTNDYCKSLPA
ALSATEIEKSISAR [SEQ ID NO: 71]

III. Химерный антигенный рецептор (CAR).

Химерные антигенные рецепторы (CAR) представляют собой сконструированные рецепторы, которые сообщают или придают интересующую специфичность иммунной
10 эффекторной клетке. CAR можно использовать для придания специфичности моноклонального антитела Т-клетке; при этом перенос их кодирующей последовательности осуществляют с помощью ретровирусных векторов.

Известно три поколения CAR. CAR «первого поколения», как правило, состоят из
15 внеклеточного антигенсвязывающего домена (например, одноцепочечных вариабельных фрагментов (scFv)), слитого с трансмембранным доменом, слитым с цитоплазматическим/внутриклеточным доменом цепи Т-клеточного рецептора. CAR «первого поколения», как правило, имеют внутриклеточный домен из CD3 ζ -цепи, который является основным передатчиком сигналов от эндогенных TCR. CAR «первого поколения» могут обеспечивать узнавание *de novo* антигена и вызывать активацию как
20 CD4⁺, так и CD8⁺ Т-клеток через их сигнальный домен CD3 ζ -цепи в одной слитой молекуле, независимо от опосредованного HLA представления антигена. В CAR «второго поколения» добавлены внутриклеточные домены из разных костимулирующих молекул (например, CD28, 4-1BB, ICOS, OX40) к цитоплазматическому хвосту CAR для
25 обеспечения дополнительных сигналов для Т-клетки. CAR «второго поколения» включают те, которые обеспечивают как костимуляцию (например, CD28 или 4-1BB), так и активацию (CD3 ζ). Доклинические исследования показали, что CAR «второго поколения» способны повышать противоопухолевую активность Т-клеток. Например, устойчивая эффективность Т-клеток, модифицированных CAR «второго поколения», была продемонстрирована в клинических испытаниях по таргетированию молекулы
30 CD19 у пациентов с хроническим лимфобластным лейкозом (CLL) и острым лимфобластным лейкозом (ALL). CAR «третьего поколения» включают те, которые обеспечивают множественную костимуляцию (например, CD28 и 4-1BB) и активацию (CD3 ζ).

В соответствии с настоящим изобретением, CAR содержат внеклеточный
35 антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный домен, при этом внеклеточный антигенсвязывающий домен связывается с ВСМА. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой scFv. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой Fab, который, необязательно, является сшитым. В конкретных
40 вариантах осуществления внеклеточный связывающий домен представляет собой F(ab)₂. В конкретных вариантах осуществления любая из вышеуказанных молекул может находиться в слитом белке с гетерологичной последовательностью, образуя внеклеточный антигенсвязывающий домен. В одном конкретном неограничивающем варианте осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит
45 человеческий scFv, который специфически связывается с ВСМА человека.

В конкретных неограничивающих вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен CAR имеет высокую специфичность связывания, а также высокую аффинность связывания с ВСМА. Например, в таких вариантах осуществления

внеклеточный антигенсвязывающий домен CAR (представляющий собой, например, человеческий scFv или его аналог) связывается с ВСМА с константой диссоциации (K_D), составляющей примерно 3×10^{-6} М или менее. В конкретных вариантах осуществления K_D составляет примерно 1×10^{-6} М или менее, примерно 1×10^{-7} М или менее, примерно 1×10^{-8} М или менее, или примерно 1×10^{-9} М или менее, примерно 1×10^{-10} М или менее, или примерно 1×10^{-11} М или менее. В конкретных вариантах осуществления K_D составляет примерно 1×10^{-8} М или менее. В конкретных вариантах осуществления K_D составляет от примерно 1×10^{-11} М до примерно 3×10^{-6} М, например, от примерно 1×10^{-11} М до примерно 1×10^{-10} М, от примерно 1×10^{-10} М до примерно 1×10^{-9} М, от примерно 1×10^{-9} М до примерно 1×10^{-8} М, от примерно 1×10^{-8} М до примерно 1×10^{-7} М, или от примерно 1×10^{-7} М до примерно 1×10^{-6} М, или от примерно 1×10^{-6} М до примерно 3×10^{-6} М. В конкретных вариантах осуществления K_D составляет от примерно 1×10^{-9} М до примерно 1×10^{-8} М. В конкретных вариантах осуществления K_D составляет от примерно 1×10^{-9} М до примерно $1,5 \times 10^{-9}$ М. В конкретных вариантах осуществления K_D составляет примерно $1,2 \times 10^{-9}$ М. В конкретных вариантах осуществления K_D составляет от примерно 4×10^{-9} М до примерно 5×10^{-9} М. В конкретных вариантах осуществления K_D составляет примерно 5×10^{-9} М. В конкретных вариантах осуществления K_D составляет примерно $4,8 \times 10^{-9}$ М. В конкретных вариантах осуществления K_D составляет от примерно 8×10^{-9} М до примерно 9×10^{-9} М. В конкретных вариантах осуществления K_D составляет примерно 8×10^{-9} М. В конкретных вариантах осуществления K_D составляет примерно $8,1 \times 10^{-9}$ М.

Связывание внеклеточного антигенсвязывающего домена (представляющего собой, например, человеческий scFv или его аналог) раскрытого в настоящем документе CAR с ВСМА можно подтверждать, например, твердофазным иммуоферментным анализом (ELISA), радиоиммунным анализом (RIA), FACS-анализом, биоанализом (например, ингибированием роста) или вестерн-блоттингом. Каждый из этих анализов, как правило, позволяет обнаруживать наличие конкретных интересующих комплексов белок-антитело за счет использования меченого реагента (например, антитела или scFv), специфичного для интересующего комплекса. Например, scFv можно метить радиоактивной меткой и использовать в радиоиммунном анализе (RIA) (смотри, например, публикацию Weintraub, B., Principles of Radioimmunoassays, Seventh Training Course on Radioligand Assay Techniques, The Endocrine Society, March, 1986, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки). Радиоактивный изотоп можно обнаруживать, например, с помощью γ -счетчика или сцинтилляционного счетчика, или автордиографии. В конкретных вариантах осуществления ВСМА-нацеленный внеклеточный антигенсвязывающий домен мечен флуоресцентным маркером. Неограничивающие примеры флуоресцентных маркеров включают зеленый флуоресцентный белок (GFP), синий флуоресцентный белок (например, EBFP, EBFP2, азурит и mKalamal), циановый флуоресцентный белок (например, ECFP, лазурный и CyPet) и желтый флуоресцентный

белок (например, YFP, цитрин, Венера и YPet). В конкретных вариантах осуществления ВСМА-нацеленный человеческий scFv мечен GFP.

В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен раскрытого в настоящем документе CAR содержит одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv). В одном конкретном неограничивающем варианте осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен раскрытого в настоящем документе CAR содержит человеческий scFv, который специфически связывается с ВСМА человека. В конкретных вариантах осуществления scFv идентифицируют путем скрининга фаговой библиотеки scFv с использованием слитого белка ВСМА-Fc.

10 *Внеклеточный антигенсвязывающий домен CAR*

В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен (например, человеческий scFv) содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из: SEQ ID NOS: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61 и 65. Нуклеотидными последовательностями, кодирующими аминокислотные последовательности SEQ ID NOS: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61 и 65, являются SEQ ID NOS: 3, 7, 11, 15, 19, 23, 27, 31, 35, 39, 43, 47, 51, 55, 59, 63 и 67, соответственно. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен (например, человеческий scFv) содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62 и 66. Нуклеотидными последовательностями, кодирующими аминокислотные последовательности SEQ ID NOS: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62 и 66, являются SEQ ID NOS: 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64 и 68, соответственно.

25 Последовательности SEQ ID NOS: 1-68 описаны в следующих далее таблицах 1-17.

В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен (например, scFv) содержит вариабельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности, которые гомологичны аминокислотным последовательностям, описанным в настоящем документе и приведенным в таблицах 1-17. Например, и без ограничения, внеклеточный антигенсвязывающий домен (например, scFv) содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61 и 65.

В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен (например, scFv) содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, и 66 are 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64 и 68.

В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен (например, scFv) содержит (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61 и 65; и (b)

вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, и 66 are 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64 и 68.

Настоящее изобретение также относится к внеклеточным антигенсвязывающим доменам (например, scFv), которые содержат CDR вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи, например, CDR1, CDR2 и CDR3, приведенные в настоящем документе в таблицах 1-17. Границы областей CDR определены с использованием системы Kabat (Kabat, E. A., *et al.* (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, пятое издание, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242). Настоящее изобретение также относится к внеклеточным антигенсвязывающим доменам (например, scFv), которые имеют консервативные модификации последовательностей антитела, раскрытых в настоящем документе. Например, и без ограничения, внеклеточные антигенсвязывающие домены (например, scFv) по настоящему изобретению содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, и вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, при этом одна или более из этих последовательностей CDR содержат конкретные аминокислотные последовательности, раскрытые в настоящем документе, или их консервативные модификации, и при этом внеклеточные антигенсвязывающие домены сохраняют желательные функциональные свойства.

В конкретных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к внеклеточному антигенсвязывающему домену (например, scFv), содержащему вариабельную область тяжелой цепи, при этом вариабельная область тяжелой цепи содержит: (a) CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 89, 95, 101, 107, 113, 119, 125, 131, 137, 143, 149, 155, 161, 167, 173, 179 и 185, а также их консервативных модификаций; (b) CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 90, 96, 102, 108, 114, 120, 126, 132, 138, 144, 150, 156, 162, 168, 174, 180 и 186, а также их консервативных модификаций; и (c) CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 91, 97, 103, 109, 115, 121, 127, 133, 139, 145, 151, 157, 163, 169, 175, 181 и 187, а также их консервативных модификаций.

В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен (например, scFv) содержит вариабельную область легкой цепи, при этом вариабельная область легкой цепи содержит: (a) CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 92, 98, 104, 110, 116, 122, 128, 134, 140, 146, 152, 158, 164, 170, 176, 182 и 188, а также их консервативных модификаций; (b) CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 93, 99, 105, 111, 117, 123, 129, 135, 141, 147, 153, 159, 165, 171, 177, 183 и 189, а также их консервативных модификаций; и (c) CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 94, 100, 106, 112, 118, 124, 130, 136, 142, 148, 154, 160, 166, 172, 178, 184 и 190, а также их консервативных модификаций.

Настоящее изобретение относится к внеклеточному антигенсвязывающему домену (например, scFv), содержащему вариабельную область тяжелой цепи, содержащую

последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, и вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, при этом: (a) CDR3 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 91, 97, 103, 109, 115, 121, 127, 133, 139, 145, 151, 157, 163, 169, 175, 181 и 187, а также их консервативных модификаций; и (b) CDR3 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 94, 100, 106, 112, 118, 124, 130, 136, 142, 148, 154, 160, 166, 172, 178, 184 и 190, а также их консервативных модификаций; при этом внеклеточный антигенсвязывающий домен специфически связывается с полипептидом ВСМА (например, полипептидом ВСМА человека). В конкретных вариантах осуществления CDR2 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 125, 131, 137, 143, 149, 155, 161, 167, 173, 179, 185, 191, 197, 203, 209, 215, 221, 227, 233, 239, 245, 251, 257, 263, 305, 317, 329, 341, 353, 365, 377 и 389, а также их консервативных модификаций; и (b) CDR2 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 93, 99, 105, 111, 117, 123, 129, 135, 141, 147, 153, 159, 165, 171, 177, 183 и 189, а также их консервативных модификаций; при этом внеклеточный антигенсвязывающий домен специфически связывается с полипептидом ВСМА (например, полипептидом ВСМА человека). В конкретных вариантах осуществления CDR1 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 89, 95, 101, 107, 113, 119, 125, 131, 137, 143, 149, 155, 161, 167, 173, 179, и 185, а также их консервативных модификаций; и (b) CDR1 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 92, 98, 104, 110, 116, 122, 128, 134, 140, 146, 152, 158, 164, 170, 176, 182 и 188, а также их консервативных модификаций; при этом внеклеточный антигенсвязывающий домен специфически связывается с полипептидом ВСМА (например, полипептидом ВСМА человека).

В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой человеческий scFv, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 и специфически связывается с полипептидом ВСМА (например, полипептидом ВСМА, имеющим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71, или его фрагментами), данный scFv обозначен ET140-192 scFv (другое название «ET140-42 scFv»).

В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой человеческий scFv, который содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 1, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 2, необязательно, с (iii) последовательностью линкера, например, пептидного линкера, между вариабельной областью тяжелой цепи и вариабельной областью легкой цепи. В конкретных вариантах осуществления линкер имеет аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 69. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой слитый белок человеческий scFv-Fc или полноразмерный IgG человека с областями V_H и V_L или CDR, выбранными из таблицы 1. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%,

93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 1, смотри таблицу 1. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H , содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 1, 5
смотри таблицу 1. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_L , содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 2, смотри таблицу 1. 10
В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_L , содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 2, смотри таблицу 1. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H , содержащую аминокислотную 15
последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 1, и V_L , содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 2, смотри таблицу 1. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 89, или ее консервативные модификации, V_H CDR2, содержащую аминокислотную 20
последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 90, или ее консервативные модификации, и V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 91, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 1. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_L 25
CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 92, или ее консервативные модификации, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 93, или ее консервативные модификации, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ 30
ID NO: 94, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 1. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 89, или ее консервативные модификации, V_H CDR2, содержащую аминокислотную 35
последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 90, или ее консервативные модификации, V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 91, или ее консервативные модификации, V_L CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 92, или ее консервативные модификации, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID 40
NO: 93, или ее консервативные модификации, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 94, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 1. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 89, V_H CDR2, содержащую 45
аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 90, V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 91, V_L CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO:

92, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 93, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 94.

Таблица 1

5

10

15

20

Антиген	Полипептид ВСМА, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71		
CDR	1	2	3
V _H	VSSNSAAWN [SEQ ID NO: 89]	YRSKWYN [SEQ ID NO: 90]	ARQGYSYGYSDV [SEQ ID NO: 91]
V _L	SSNIGHND [SEQ ID NO: 92]	FDD [SEQ ID NO: 93]	AAWDGSLNAFV [SEQ ID NO: 94]
Полная V _H	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPЭДТАVYYCARQGYSYGYSDVWGQGLVTVSS [SEQ ID NO: 1]		
ДНК	Caggtacagctgcagcagtcaggtccaggactggtgaagccctcgacacccctcactcacctgtccatctccgggacagctgtcttagcaaacagtccttggaaactgatcagcagctcccctcagagagccttgagtgctgggaaggacatactacagctccaagtgtataatgattatgcagtatctgtaaaagtcgaataaccatcaaccagacacatccaagaaccagttctccctcagctgaactctgtgactcccagacacggctgtgtattactgtcgcgccagggttactctactacgggtactctgatgtttggggtcaaggtactctggtgaccctctcctca [SEQ ID NO: 3]		
Полная V _L	QSVLTQPPSVSVAPRQRVTISCSGSSSNIGHNDVSWYQHLPKAPRLLIYFDDLLPSGVSDRFSASKSGTSASLAI SGLQSEDEADYCAAWDGLSNAFVFGTGTKVTVLG [SEQ ID NO: 2]		
ДНК	Cagctgtgctgactcagccaccctcggtgctgtgagccccaggcagaggtcaccatctctgtttctggaagcagctccaacatcggacataatgatgtaagctgtaccagcatctcccaggaagctcccagactcctcatctatfttgatgactctgctccctcagggctctctgaccgattctctgctccaagctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctcagctcagggatgagctgattactgtgcagcatggatggcagcctgaatgcttctctcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [SEQ ID NO: 4]		
scFv	QSVLTQPPSVSVAPRQRVTISCSGSSSNIGHNDVSWYQHLPKAPRLLIYFDDLLPSGVSDRFSASKSGTSASLAI SGLQSEDEADYCAAWDGLSNAFVFGTGTKVTVLGSRRGGGGSGGGGSGGGGSEMAQVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPЭДТАVYYCARQGYSYGYSDVWGQGLVTVSS [SEQ ID NO: 72]		

В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой человеческий scFv, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73 и специфически связывается с полипептидом ВСМА (например, полипептидом ВСМА, имеющим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71, или его фрагментами), данный scFv обозначен ET140-197 scFv (другое название «ET140-47 scFv»).

В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой человеческий scFv, который содержит варибельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 5, и варибельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 6, необязательно, с (iii) последовательностью линкера, например, пептидного линкера, между варибельной областью тяжелой цепи и варибельной областью легкой цепи. В конкретных вариантах осуществления линкер имеет аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 69. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой слитый белок человеческий scFv-Fc или полноразмерный IgG человека с областями V_H и V_L или CDR, выбранными из таблицы 2. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 5, смотри таблицу 2. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 5, смотри таблицу 2. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_L, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%,

87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 6, смотри таблицу 2. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_L, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 6, смотри таблицу 2. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 5, и V_L, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 6, смотри таблицу 2. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 95, или ее консервативные модификации, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 96, или ее консервативные модификации, и V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 97, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 2. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_L CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 98, или ее консервативные модификации, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 99, или ее консервативные модификации, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 100, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 2. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 95, или ее консервативные модификации, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 96, или ее консервативные модификации, V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 97, или ее консервативные модификации, V_L CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 98, или ее консервативные модификации, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 99, или ее консервативные модификации, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 100, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 2. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 95, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 96, V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 97, V_L CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 98, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 99, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 100.

Таблица 2

Антиген	Полипептид ВСМА, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71		
	1	2	3
V _H	VSSNSAAWN [SEQ ID NO: 95]	YRSKWYN [SEQ ID NO: 96]	ARYGFSGSRFYDT [SEQ ID NO: 97]

вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 101, или ее консервативные модификации, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 102, или ее консервативные модификации, и V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 103, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 3. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_L CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 104, или ее консервативные модификации, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 105, или ее консервативные модификации, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 106, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 3. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 101, или ее консервативные модификации, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 102, или ее консервативные модификации, V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 103, или ее консервативные модификации, V_L CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 104, или ее консервативные модификации, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 105, или ее консервативные модификации, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 106, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 3. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 101, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 102, V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 103, V_L CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 104, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 105, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 106.

Таблица 3

Антиген	Полипептид ВСМА, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71		
CDR	1	2	3
V _H	GGTFSSYA [SEQ ID NO: 101]	HPILGIA [SEQ ID NO: 102]	ARSGYSKIVSYMDY [SEQ ID NO: 103]
V _L	SSNIGSNV [SEQ ID NO: 104]	RNN [SEQ ID NO: 105]	AAWDDSLSGYV [SEQ ID NO: 106]
Полная V _H	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFGQRTMTEDTSTDTAYMELSSLRSЭДТАVYYCARSGYSKIVSYMDYWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO: 9]		
ДНК	Gaggtccagctggtgagctgagctgaggtgaagaagcctggctcctcctggaaggctcctcgaaggctcctggaggcaccctcagcagctatgctatcagctgggtcgacagggccctggacaaggcctgagtgatgggaaggatcaccatcctggtatgcaaacacgcacagaagttccaggcagagtcaccatgaccgagacacatctacagacacagcctacatggagctgagcagcctgagctgagcagcagggcctgattactgtgcgcgctctggttactctaaatctatcttcttcatatgattactgggtcagggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO: 11]		
Полная V _L	LPVLTQPPSTSGTPGQRVTVSCSGSSNIGSNVVFYQQLPGTAPKLVYRNNQRPSGVPDRFVSVKSGTSASLAISGLRSEDEADYCAAWDDSLSGYVFGTGKVTVLG [SEQ ID NO: 10]		
ДНК	Ctgctgtgctgactcagccccctccacgtctgggacccccggcagagggtcaccgtctctgttctggaagcagctccaacatcggagtaagtgtgtattctgtaccagcagctcccaggcagggcccaactgtcatctatagaataatcaacggccctcagggtcctcctgaccgattctgtctccaagtctggcacctcagcctcctggccatca		

	gtgggctccgggtccgaggacgagctgattattattgtgcagcttgggatgacacgctgagtggttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [SEQ ID NO: 12]
scFv	LPVLTQPPSTSGTPGQRVTVSCSGSSNIGSNVVFYQQLPGTAPKLVYRNNQRPSGVPDRFSVSKSGTSASLA ISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGYVFGTGTAKVTVLGSRRGGGGSGGGGSSLEMAEVQLVQSGAEVKKPG SSVKVVSCKASGGTFSSY AISWVRQAPGQGLEWMGRIPILGIAN YAQKFQGRV TMTEDTSTD TAYMELSSLRSE ДТАVYYCARSYKSIIVSYMDYWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO: 74]

5 В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой человеческий scFv, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75 и специфически связывается с полипептидом ВСМА (например, полипептидом ВСМА, имеющим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71, или его фрагментами), данный scFv обозначен ET140-172 scFv (другое название «ET140-22 scFv»).

10 В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой человеческий scFv, который содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14, необязательно, с (iii) последовательностью линкера, например, пептидного линкера, между переменной областью тяжелой цепи и переменной областью легкой цепи. В конкретных вариантах осуществления линкер имеет аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 69. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой слитый белок человеческий scFv-Fc или полноразмерный IgG человека с областями V_H и V_L или CDR, выбранными из таблицы 4. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 13, смотри таблицу 4. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, смотри таблицу 4. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_L, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 14, смотри таблицу 4. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_L, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14, смотри таблицу 4. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и V_L, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14, смотри таблицу 4. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 107, или ее консервативные модификации, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 108, или ее консервативные модификации, и V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 109, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 4. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен

содержит V_L CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 110, или ее консервативные модификации, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 111, или ее консервативные модификации, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 112, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 4. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 107, или ее консервативные модификации, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 108, или ее консервативные модификации, V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 109, или ее консервативные модификации, V_L CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 110, или ее консервативные модификации, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 111, или ее консервативные модификации, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 112, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 4. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 107, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 108, V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 109, V_L CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 110, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 111, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 112.

Таблица 4

Антиген	Полипептид ВСМА, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71		
CDR	1	2	3
V _H	GYTFTSY [SEQ ID NO: 107]	INPSGGST [SEQ ID NO: 108]	ARSQWGGVLDY [SEQ ID NO: 109]
V _L	SSNIGARYD [SEQ ID NO: 110]	GNN [SEQ ID NO: 111]	QSYDSSLASV [SEQ ID NO: 112]
Полная V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHWRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFKQGRVTMTRDTSTSTVYMEISSLRSЭДТАVYYCARSQWGGVLDYWGQGLTLTVSS [SEQ ID NO: 13]		
ДНК	Gaggtccagctggtacagctctgggctgaggtgaagaagcctgggcccagtcagtggaagttctcgaagcagctctgatacacctccaccagctactatgactgctgggtcgacagggccctggacaagggctgagtgatgggaataatcaaccctagtggtgtagcacaagctacgcacagaagttccagggcagagtcaccatgaccagggacacgtccacgagcacagctctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacagggccctgtattactgtcgcgctctcagtggggtggttctctgattactgggtcaagg tactctggtagccgtctctca [SEQ ID NO: 15]		
Полная V _L	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSNIGARYDVQWYQQLPGTAPKLLIFGNNNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADY YCQSYDSSLASVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO: 14]		
ДНК	Cagctgtctgtgacgcagcgcgccctcagtgctggggcccagggcagagggcaccatctcctcagtgaggagcagctccaacatcggggcagcttatgatgttcagtggtaccagcagctccaggaacagccccaaactctcatcttggtaacaacaatcgccctcaggggtccctgaccgattctctgctccaagctctggcagctcagcctccctggccatcactgggctcaggctgaggatgaggtgattactcctcagctctatgacagcagcctgagtgcttcggtgttcggcggaggaccacaagctgaccgtctcaggt [SEQ ID NO: 16]		
scFv	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSNIGARYDVQWYQQLPGTAPKLLIFGNNNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADY YCQSYDSSLASVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGGGSLLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHWRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFKQGRVTMTRDTSTSTVYMEISSLRSЭДТАVYYCARSQWGGVLDYWGQGLTLTVSS [SEQ ID NO: 75]		

В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой человеческий scFv, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76 и специфически связывается с полипептидом ВСМА

(например, полипептидом ВСМА, имеющим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71, или его фрагментами), данный scFv обозначен ET140-157 scFv (другое название «ET140-7 scFv»).

В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой человеческий scFv, который содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 17, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 18, необязательно, с (iii) последовательностью линкера, например, пептидного линкера, между переменной областью тяжелой цепи и переменной областью легкой цепи. В конкретных вариантах осуществления линкер имеет аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 69. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой слитый белок человеческий scFv-Fc или полноразмерный IgG человека с областями V_H и V_L или CDR, выбранными из таблицы 5. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 17, смотри таблицу 5. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 17, смотри таблицу 5. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_L, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 18, смотри таблицу 5. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_L, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 18, смотри таблицу 5. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 17, и V_L, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 18, смотри таблицу 5. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 113, или ее консервативные модификации, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 114, или ее консервативные модификации, и V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 115, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 5. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_L CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 116, или ее консервативные модификации, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 117, или ее консервативные модификации, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 118, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 5. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный

антигенсвязывающий домен содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 113, или ее консервативные модификации, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 114, или ее консервативные модификации, V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 115, или ее консервативные модификации, V_L CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 116, или ее консервативные модификации, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 117, или ее консервативные модификации, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 118, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 5. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 113, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 114, V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 115, V_L CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 116, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 117, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 118.

Таблица 5

Антиген	Полипептид ВСМА, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71		
CDR	1	2	3
V_H	GGTFSSYA [SEQ ID NO: 113]	IIPILGIA [SEQ ID NO: 114]	ARTGYESWGSYEVIDR [SEQ ID NO: 115]
V_L	SSNIGSNT [SEQ ID NO: 116]	SNN [SEQ ID NO: 117]	AAWDDSLNGVV [SEQ ID NO: 118]
Полная V_H	QVQLVESGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRСЭДТАVYYCARTGYESWGSYEVIDRWGQGLTIVTSS [SEQ ID NO: 17]		
ДНК	Cagggtcagctggtgagctctgggctgaggtgaagaagcctgggtcctcctggaaggtctcctcaaggctctgaggaccctcagcagctatgctatcagctgggtg cgacaggccctggacaaggctgagtgatgggaagatcatccctatccttggtatagcaaacacgcacagaagtccaggcagagctcagcattaccgcgacgaa tccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacagcggcgtataltactgtcgcgactggttacgaatctggggttcttacgaagttatc tggggtcaaggctactctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO: 19]		
Полная V_L	QAVLTQPPASGTPGQRVTISCSGSSNIGSNTVNWYRQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLA ISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGVVFVGGGKLTVLG [SEQ ID NO: 18]		
ДНК	Caggctgtgctgactcagccacctcagcgtctggaccctggcagagggcaccatctctgttctggaagcagctccaacatcggaagtaataactgtaactggtacc ggcagctcccaggaaacggcccccaactctctatagtaataatcagcggccctcagggtcctgaccgattctctgctccaagctggcaccctcagcctccctggcc atcagtggtcctcagctgaggtgaggtgattattactgtgagcatgggafgacagcctgaatggtgtggtatcggcggaggaccgaagctgaccctcctaggt [SEQ ID NO: 20]		
scFv	QAVLTQPPASGTPGQRVTISCSGSSNIGSNTVNWYRQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLA ISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGVVFVGGGKLTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSLLEMAQVQLVESGAEVKKP GSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRС ЭДТАVYYCARTGYESWGSYEVIDRWGQGLTIVTSS [SEQ ID NO: 76]		

В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой человеческий scFv, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77 и специфически связывается с полипептидом ВСМА (например, полипептидом ВСМА, имеющим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71, или его фрагментами), данный scFv обозначен ET140-153 scFv (другое название «ET140-3 scFv»).

В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой человеческий scFv, который содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 21, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную

последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 22, необязательно, с (iii) последовательностью линкера, например, пептидного линкера, между вариабельной областью тяжелой цепи и вариабельной областью легкой цепи. В конкретных вариантах осуществления линкер имеет аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 69. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой слитый белок человеческий scFv-Fc или полноразмерный IgG человека с областями V_H и V_L или CDR, выбранными из таблицы 6. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H , содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 21, смотри таблицу 6. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H , содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 21, смотри таблицу 6. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_L , содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22, смотри таблицу 6. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_L , содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 22, смотри таблицу 6. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H , содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 21, и V_L , содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 22, смотри таблицу 6. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 119, или ее консервативные модификации, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 120, или ее консервативные модификации, и V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 121, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 6. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_L CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 122, или ее консервативные модификации, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 123, или ее консервативные модификации, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 124, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 6. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 119, или ее консервативные модификации, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 120, или ее консервативные модификации, V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 121, или ее консервативные модификации, V_L CDR1, содержащую аминокислотную

последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 122, или ее консервативные модификации, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 123, или ее консервативные модификации, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 124, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 6. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 119, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 120, V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 121, V_L CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 122, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 123, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 124.

Таблица 6

Антиген	Полипептид ВСМА, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71		
CDR	1	2	3
V _H	GGTFSSYA [SEQ ID NO: 119]	HPILGIA [SEQ ID NO: 120]	ARGGYSHDMWSED [SEQ ID NO: 121]
V _L	SSNIGSNS [SEQ ID NO: 122]	SNN [SEQ ID NO: 123]	ATWDDNLNVHYV [SEQ ID NO: 124]
Полная V _H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFKQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSЭДТАVYYCARGGYSHDMWSEDWGQGLTLTVSS [SEQ ID NO: 21]		
ДНК	Caggtgcagctggtgactctgggctgaggtgaagaagcctggctctcctggaaggtctcctcaaggctctgagggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtcgacagggcccctggacaaggccttgagtgatgggaaggatcatccctatccttggtatagcaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgggacaaatccacgagcacagcctacatgagctgagcagcctgagatctgagacacggcctgtattactgtgcgcggtgttactactctcatgacatgtgctgaagattgggtcaaggtactctggtagccctcctca [SEQ ID NO: 23]		
Полная V _L	LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGRSSNIGSNSVNWYRQLPGAAPKLLIYSNNQRPPGVPVRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEATYYCATWDDNLNVHYVFGTGTKVTVLG [SEQ ID NO: 22]		
ДНК	Ctgcctgtgctgactcagccaccctcagcgtctggaccctggcagaggggtcacctctcttctggacgcagttccaacatcgaggagtaattctgtaactggtatcgacaactcccagagcggccccaactcctcatctataataatcagcggcccccagggtccctgtgcgattctctggctccaagctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctcagctgaagatgagccacttattactgtgcaacatgggatgacaatctgaatttctactatctctcggactggaccaaggtcaccgctcctaggt [SEQ ID NO: 24]		
scFv	LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGRSSNIGSNSVNWYRQLPGAAPKLLIYSNNQRPPGVPVRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEATYYCATWDDNLNVHYVFGTGTKVTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSLERMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFKQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSЭДТАVYYCARGGYSHDMWSEDWGQGLTLTVSS [SEQ ID NO: 77]		

В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой человеческий scFv, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78 и специфически связывается с полипептидом ВСМА (например, полипептидом ВСМА, имеющим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71, или его фрагментами), данный scFv обозначен ET140-201 scFv (другое название «ET140-51 scFv»).

В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой человеческий scFv, который содержит варибельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 25, и варибельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 26, необязательно, с (iii) последовательностью линкера, например, пептидного линкера, между варибельной областью тяжелой цепи и варибельной областью легкой цепи. В конкретных вариантах осуществления линкер имеет аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 69. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой слитый белок человеческий scFv-Fc

или полноразмерный IgG человека с областями V_H и V_L или CDR, выбранными из таблицы 7. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H , содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 25, смотри таблицу 7. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H , содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 25, смотри таблицу 7. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_L , содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 26, смотри таблицу 7. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_L , содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 26, смотри таблицу 7. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H , содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 25, и V_L , содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 26, смотри таблицу 7. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 125, или ее консервативные модификации, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 126, или ее консервативные модификации, и V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 127, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 7. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_L CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 128, или ее консервативные модификации, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 129, или ее консервативные модификации, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 130, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 7. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 125, или ее консервативные модификации, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 126, или ее консервативные модификации, V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 127, или ее консервативные модификации, V_L CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 128, или ее консервативные модификации, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 129, или ее консервативные модификации, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 130, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 7. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H CDR1,

содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 125, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 126, V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 127, V_L CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 128, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 129, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 130.

Таблица 7

Антиген	Полипептид ВСМА, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71		
CDR	1	2	3
V _H	GGISISNSW [SEQ ID NO: 125]	IYHSGST [SEQ ID NO: 126]	ARRDNWKTPTTKIDGFDI [SEQ ID NO: 127]
V _L	SGYSNYK [SEQ ID NO: 128]	VGTGGIVG [SEQ ID NO: 129]	GADHGSNSNFVYV [SEQ ID NO: 130]
Полная V _H	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTLCGVS GGISISNSWWSVVRQPPGKGLEWIGIEIYHSGSTKYNP SLRSRV TISVDK SKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARRDNWKTPTTKIDGFDIWGQGMVTVSS [SEQ ID NO: 25]		
ДНК	Caggtgcagctgcaggagtcgggccaggactggtgaagcctcggggaccctgtccctcacctgcggtgtctctggtgctcatcagcaatagtaactggtggagttgggtccgcccagccccgggaagggcctggagtgattggggaatctatcatagtgaggagcaccagcaaccctccctcaggagtcgagtcaccatcatcagtagacaaagtccaagaaccagttctccctaaaattgagctctgtgaccgccggcagacggccgtatattactgtgagagacagataactggaagccccactaccaaaatgatggttttgatatctggggccaaggacaatggtcacctctcttca [SEQ ID NO: 27]		
Полная V _L	QPVLTPPSASASL GASVTLTCTLSSGYSNYKVDWYQQRPGKGRFV MRVGTGGIVGSKGDGIPDRFSVLGSG LNRYLTIKNIQEEDG DYHCGADHGSNSNFVYVFGTGTKVTVLG [SEQ ID NO: 26]		
ДНК	Cagcctgtgctgactcagccacctctgcatcagcctcctgggagcctcggctcacactcacctgcaccctgagcagcgctacagtaattataaaggactggtaccagcagagaccaggaagggccccggtttgtgatgagtgaggcactggtggattggtggatccaaggggatggcatcctgatcctctcagctctgggctcagcctgaatcggtacctgaccatcaagaacatccaggaagaatgaggggtgactatcactgtggggcagaccatggcagtgaggagcaactcgtgtatgctctcggaaactggaccaaggtcacctcctaggt [SEQ ID NO: 28]		
scFv	QPVLTPPSASASL GASVTLTCTLSSGYSNYKVDWYQQRPGKGRFV MRVGTGGIVGSKGDGIPDRFSVLGSG LNRYLTIKNIQEEDG DYHCGADHGSNSNFVYVFGTGTKVTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSL EMAQVQLQESGPGLVKPSGTLSTLCGVS GGISISNSWWSVVRQPPGKGLEWIGIEIYHSGSTKYNP SLRSRV TISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARRDNWKTPTTKIDGFDIWGQGMVTVSS [SEQ ID NO: 78]		

В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой человеческий scFv, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79 и специфически связывается с полипептидом ВСМА (например, полипептидом ВСМА, имеющим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71, или его фрагментами), данный scFv обозначен ET140-167 scFv (другое название «ET140-17 scFv»).

В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой человеческий scFv, который содержит варибельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 29, и варибельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 30, необязательно, с (iii) последовательностью линкера, например, пептидного линкера, между варибельной областью тяжелой цепи и варибельной областью легкой цепи. В конкретных вариантах осуществления линкер имеет аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 69. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой слитый белок человеческий scFv-Fc или полноразмерный IgG человека с областями V_H и V_L или CDR, выбранными из таблицы 8. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 29, смотри таблицу 8. В конкретных

9. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_L , содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 34, смотри таблицу 9. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H , содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 33, и V_L , содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 34, смотри таблицу 9. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 137, или ее консервативные модификации, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 138, или ее консервативные модификации, и V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 139, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 9. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_L CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 140, или ее консервативные модификации, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 141, или ее консервативные модификации, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 142, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 9. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 137, или ее консервативные модификации, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 138, или ее консервативные модификации, V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 139, или ее консервативные модификации, V_L CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 140, или ее консервативные модификации, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 141, или ее консервативные модификации, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 142, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 9. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 137, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 138, V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 139, V_L CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 140, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 141, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 142.

Таблица 9

Антиген	Полипептид ВСМА, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71		
	1	2	3
V_H	GYTFTGY [SEQ ID NO: 137]	INPNSGGT [SEQ ID NO: 138]	ARSSYHLYGYDS [SEQ ID NO: 139]
V_L	NDYTNKY [SEQ ID NO: 140]	VGPGGIVG [SEQ ID NO: 141]	GADHGTGSNFVYV [SEQ ID NO: 142]

Полная V _H	EVQLVESGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYYMHVWRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVT MTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSSYHLYGYDSWGQGLVTVSS [SEQ ID NO: 33]
ДНК	Gaggtgcagctggaggatccgggctgaggtgaagaagcctgggctcagtggaagctctcctcaaggctcttgatacacctcaccggctactatatgcactgggt gcgacagccctggacaaggcctgagtgatgggatgacaaacctaacagtggtggcacaactatgcacagaagtttcaggcagggtcaccatgaccaggac acgtccatcagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgacgacacggccttatattactgtgcgcgctcttaccatctgtacggttacgattctggggtcaa ggtactctggtagcctctctca [SEQ ID NO: 35]
Полная V _L	QPVLTPPPSASASLGASVTLTCTLSNDYTNKYVDWYQQRPGKGRFVMRVGPGGIVGSKGDGIPDRFSVLGS GLNRYLTIKNIQEEDES DYHCGADHGTGSNFVYVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO: 34]
ДНК	Cagcctgtgtgactcagccactctctcatcagcctccctgggagcctcggtactctcacctcagccctgagcaacgactacacataataaagtgactggtaccagca gagaccagggaggcccccgtttgtgatcggagtgggcctggtggatgtggatccaaggggatggcatcctgatcgtctcagctctgggctcagcctgaa tcgatacctgaccatcaagaacatccaggaggagatgagatgactaccactgtggggcggaccatggcaccggagcaactctgtgtacgtgttcggcggaggacc aagctgaccgtctaggt [SEQ ID NO: 36]
scFv	QPVLTPPPSASASLGASVTLTCTLSNDYTNKYVDWYQQRPGKGRFVMRVGPGGIVGSKGDGIPDRFSVLGS GLNRYLTIKNIQEEDES DYHCGADHGTGSNFVYVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLMAEVQLV ESGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYYMHVWRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDT SISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSSYHLYGYDSWGQGLVTVSS [SEQ ID NO: 80]

В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой человеческий scFv, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81 и специфически связывается с полипептидом ВСМА (например, полипептидом ВСМА, имеющим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71, или его фрагментами), данный scFv обозначен ET140-207 scFv (другое название «ET140-57 scFv»).

В конкретном варианте осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой человеческий scFv, который содержит варибельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 37, и варибельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 38, необязательно, с (iii) последовательностью линкера, например, пептидного линкера, между варибельной областью тяжелой цепи и варибельной областью легкой цепи. В конкретных вариантах осуществления линкер имеет аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 98. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой слитый белок человеческий scFv-Fc или полноразмерный IgG человека с областями V_H и V_L или CDR, выбранными из таблицы 10. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 37, смотри таблицу 10. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 37, смотри таблицу 10. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_L, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 38, смотри таблицу 10. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_L, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 38, смотри таблицу 10. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 37, и V_L, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 38, смотри таблицу 10. В конкретных

вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 143, или ее консервативные модификации, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 144, или ее консервативные модификации, и V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 145, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 10. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_L CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 146, или ее консервативные модификации, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 147, или ее консервативные модификации, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 148, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 10. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 143, или ее консервативные модификации, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 144, или ее консервативные модификации, V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 145, или ее консервативные модификации, V_L CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 146, или ее консервативные модификации, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 147, или ее консервативные модификации, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 148, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 10. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 143, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 144, V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 145, V_L CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 146, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 147, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 148.

Таблица 10

Антиген	Полипептид ВСМА, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71		
CDR	1	2	3
V _H	GGTFSSYA [SEQ ID NO: 143]	ИИPIFSTA [SEQ ID NO: 144]	ARQPWTWYSPYDQ [SEQ ID NO: 145]
V _L	SGYSNYK [SEQ ID NO: 146]	VDTGGIVG [SEQ ID NO: 147]	GADHSGSNFVWV [SEQ ID NO: 148]
Полная V _H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSY AISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFSTANYAQKFQGRVTMTTD TSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARQPWTWYSPYDQWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO: 37]		
ДНК	Caggtgcagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcgggaaggtcctcgaagcctctggaggcacctcagcagctatcagctgggtgc gacagcccccggacaaggcctgagtgatggaggatccctatcttagtacagcaaacacgcacagaagtccagggcagagtcacatgaccacagacacatc cacagcagacagcctacatggagctgaggacctgagatctgacgacagccgctgtattactgtgcgccagccgctggacttgactctcctgacatcagctgggtcaa ggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO: 39]		
Полная V _L	QPVLTPPPASASALGASVTLTCTLSSGYSNYKVDWYQQRPGKGRFLMRVDTGGIVGSKGDDGIPDRFSVSGSGL NRYLTIKNIQEEDES DYHCGADHSGSNFVWVFGGKTLTVLG [SEQ ID NO: 38]		
ДНК	Cagcctgtgctgactcagccactctgcatcagcctcctgggagcctcggctcacactcacctgaccctgagcagcgctacagtaattataaaggactggactggatcaacag agaccagggaggcccccggtttctgatgagtagacaccgggtggattggtggatccaaggggatggatcctctgactcctcagctcgggtcagctgctgaatcg		

	gtacctgaccatcaagaacattcaggaagaggatgagagtactaccactgtggggcagaccatggcagtgaggagcaactctgtgtgggtgttcggcggaggaccaagctgacctcttaggt [SEQ ID NO: 40]
scFv	QPVLTPPPSASASLGLASVTLTCTLSSGYSNYKVDWYQQRPGKGPFLMRVDTGGIVGSKGDGIPDRFSVSGSGLNRYLTIKNIQEEDES DYHCGADHSGSNFVWVFGGKTCLVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSY AISWVRQAPGQGLEW MGGIPIFSTANYAQKFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARQPWTWYSPYDQWGQGLVTVSS [SEQ ID NO: 81]

5 В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой человеческий scFv, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 и специфически связывается с полипептидом ВСМА (например, полипептидом ВСМА, имеющим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71, или его фрагментами), данный scFv обозначен ET140-165 scFv (другое название «ET140-15 scFv»).

10 В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой человеческий scFv, который содержит варибельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 41, и варибельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 42, необязательно, с (iii) последовательностью линкера, например, пептидного линкера, между варибельной областью тяжелой цепи и варибельной областью легкой цепи. В конкретных вариантах осуществления линкер имеет аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 69. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой слитый белок человеческий scFv-Fc или полноразмерный IgG человека с областями V_H и V_L или CDR, выбранными из таблицы 11. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 41, смотри таблицу 11. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 41, смотри таблицу 11. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_L, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 42, смотри таблицу 11. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_L, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 42, смотри таблицу 11. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 41, и V_L, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 42, смотри таблицу 11. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 149, или ее консервативные модификации, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 150, или ее консервативные модификации, и V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 151, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 11. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен

(например, полипептидом ВСМА, имеющим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71, или его фрагментами), данный scFv обозначен ET140-188 scFv (другое название «ET140-38 scFv»).

В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой человеческий scFv, который содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 45, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 46, необязательно, с (iii) последовательностью линкера, например, пептидного линкера, между переменной областью тяжелой цепи и переменной областью легкой цепи. В конкретных вариантах осуществления линкер имеет аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 69. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой слитый белок человеческий scFv-Fc или полноразмерный IgG человека с областями V_H и V_L или CDR, выбранными из таблицы 12. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 45, смотри таблицу 12. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 45, смотри таблицу 12. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_L, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 46, смотри таблицу 12. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_L, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 46, смотри таблицу 12. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 45, и V_L, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 46, смотри таблицу 12. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 155, или ее консервативные модификации, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 156, или ее консервативные модификации, и V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 157, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 12. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_L CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 158, или ее консервативные модификации, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 159, или ее консервативные модификации, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 160, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 12. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный

антигенсвязывающий домен содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 155, или ее консервативные модификации, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 156, или ее консервативные модификации, V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 157, или ее консервативные модификации, V_L CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 158, или ее консервативные модификации, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 159, или ее консервативные модификации, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 160, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 12. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 155, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 156, V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 157, V_L CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 158, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 159, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 160.

Таблица 12

Антиген	Полипептид ВСМА, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71		
CDR	1	2	3
V_H	GYTFTGY [SEQ ID NO: 155]	INPNSGGT [SEQ ID NO: 156]	ARSQWGGTYDY [SEQ ID NO: 157]
V_L	SSNIGSNT [SEQ ID NO: 158]	SNN [SEQ ID NO: 159]	AAWDDSLNGWV [SEQ ID NO: 160]
Полная V_H	QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWLRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNNAEFQGRITMTRDTSINTAYMELSLRSDDTAVYYCARSQWGGTYDYWGQGLTVVSS [SEQ ID NO: 45]		
ДНК	Cagatgacagctggtgagctctgggctgaggtgaagaagcctgggctcagtgaaagctctcctgcaaggcttggatacaccctaccggctattatgtactactggtgacagggccctggacaaggctgagtgagtgagggttgatcaaccctaaccatgagcggcgacacaacaatgcacaggattcaaggcagatcaccatgaccaggggacacgtccatcaaacacagcctacatggagctgagcaggctgagatctgacgacacggcctgtattactgtgcgcgctctcagtgagggtggtactacgattactgggtcaaggctactctggtgaccgtctccta [SEQ ID NO: 47]		
Полная V_L	SYVLTQPPSASGTPGQQRVTISCSGSSNIGSNTVNWYQVPGTAPKLLIYSNNQRPSPVDRFSGSKSGASASL AISWLQSEDEADYCAAWDDSLNGWVFGGKLTVLG [SEQ ID NO: 46]		
ДНК	Tcctatgtgctgactcagccaccctcagcgtctggaccctggcagagggctaccatctctgtctggaagcagctccaacatcggaaagtaataactgtaactggtaccagcaggtccaggaacggccccaactctcatctatagtaataatcagcggccctcagggctcctgaccgattctctggctcgaagtctggcctcagcctcctggccatcagttggctcagctgagatgagcgtgattactgtgacagcagcctggaatggtgggtgctggcggaggaccaagctgaccctcctaggt [SEQ ID NO: 48]		
scFv	SYVLTQPPSASGTPGQQRVTISCSGSSNIGSNTVNWYQVPGTAPKLLIYSNNQRPSPVDRFSGSKSGASASL AISWLQSEDEADYCAAWDDSLNGWVFGGKLTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSLAQMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWLRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNNAEFQGRITMTRDTSINTAYMELSLRSDDTAVYYCARSQWGGTYDYWGQGLTVVSS [SEQ ID NO: 83]		

В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой человеческий scFv, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84 и специфически связывается с полипептидом ВСМА (например, полипептидом ВСМА, имеющим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71, или его фрагментами), данный scFv обозначен ET140-196 scFv (другое название «ET140-46 scFv»).

В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой человеческий scFv, который содержит варибельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 49, и варибельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную

последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 50, необязательно, с (iii) последовательностью линкера, например, пептидного линкера, между вариабельной областью тяжелой цепи и вариабельной областью легкой цепи. В конкретных вариантах осуществления линкер имеет аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 69. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой слитый белок человеческий scFv-Fc или полноразмерный IgG человека с областями V_H и V_L или CDR, выбранными из таблицы 13. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H , содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 49, смотри таблицу 13. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H , содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 49, смотри таблицу 13. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_L , содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 50, смотри таблицу 13. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_L , содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 49, и V_L , содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 50, смотри таблицу 13. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H , содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 49, и V_L , содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 50, смотри таблицу 13. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 161, или ее консервативные модификации, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 162, или ее консервативные модификации, и V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 163, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 13. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_L CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 164, или ее консервативные модификации, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 165, или ее консервативные модификации, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 166, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 13. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 161, или ее консервативные модификации, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 162, или ее консервативные модификации, V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 163, или ее консервативные модификации, V_L CDR1, содержащую аминокислотную

последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 164, или ее консервативные модификации, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 165, или ее консервативные модификации, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 166, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 13. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 161, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 162, V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 163, V_L CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 164, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 165, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 166.

Таблица 13

Антиген	Полипептид ВСМА, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71		
CDR	1	2	3
V _H	GYDFTTYW [SEQ ID NO: 161]	IYPGDSDT [SEQ ID NO: 162]	ARMWTFSDG [SEQ ID NO: 163]
V _L	SSNIGSYT [SEQ ID NO: 164]	SNN [SEQ ID NO: 165]	AAWDDSLNGYV [SEQ ID NO: 166]
Полная V _H	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYDFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDFRSPVSRGRVTISADK SINTAYLQWSSLEASDTAMYICARMWTFSDGQGWGQGLVTVSS [SEQ ID NO: 49]		
ДНК	gaggtgcagctgctgagcagagtgaaaaagccgggggagctctgaagatcctctgaagggttctgatatgactttaccacctactggatcgggtgggtgcgc cagatgccgggaaggcctggagtgatgggatcatctatctggtgactctgatacagatacagccctccgtccgagccgggtcaccatctcagccgacaagtccat caacaccgcctattgagtgagtagcctggagccctccagaccctcatgtattactgtcgcgcagctgagctttctcaggatggttgggtcaaggtactctggtgaccg tctctca [SEQ ID NO: 51]		
Полная V _L	QAVLTQPPSASGTPGQRVITISCSGSSNIGSYTVSWYQQLPGTAPKFLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAIS GLQSEDEADYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLG [SEQ ID NO: 50]		
ДНК	Caggtgtgctgactcagccacctcagcgtctgggaccccccggcagaggtcaccatctctgttctggaagcagctccaacatcggaagtatactgtaagctggtaccag caactcccaggaacggcccaattcctcatctattctaataatcagcggcctcaggggtccctgaccgattctctgggtccaagtctggcaccctcagccctggccatcag tgggtccagctcagagtaggctgattactgtgctgcatggatgacagcctgaatggttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [SEQ ID NO: 52]		
scFv	QAVLTQPPSASGTPGQRVITISCSGSSNIGSYTVSWYQQLPGTAPKFLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAIS GLQSEDEADYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRRGGGGSGGGGSGGGGSLLEMAEVQLVQSGAEVKKPGE SLKISCKGSGYDFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDFRSPVSRGRVTISADKSINTAYLQWSSLEASDT AMYICARMWTFSDGQGWGQGLVTVSS [SEQ ID NO: 84]		

В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой человеческий scFv, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85 и специфически связывается с полипептидом ВСМА (например, полипептидом ВСМА, имеющим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71, или его фрагментами), данный scFv обозначен ET140-204 scFv (другое название «ET140-54 scFv»).

В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой человеческий scFv, который содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 53, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 54, необязательно, с (iii) последовательностью линкера, например, пептидного линкера, между переменной областью тяжелой цепи и переменной областью легкой цепи. В конкретных вариантах осуществления линкер имеет аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 69. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой слитый белок человеческий scFv-Fc или полноразмерный IgG человека с областями V_H и V_L или CDR, выбранными из

Таблица 15

Антиген	Полипептид ВСМА, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71		
CDR	1	2	3
V_H	GYTFTDYY [SEQ ID NO: 173]	INPNSSGGT [SEQ ID NO: 174]	ARSPYSGVLDK [SEQ ID NO: 175]
V_L	SSNIGAGFD [SEQ ID NO: 176]	GNS [SEQ ID NO: 177]	QSYDSSLSGYV [SEQ ID NO: 178]
Полная V_H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQRLEWMGWINPNSSGGTNYAQKFQDRITVTRDTSSTNTGYMELTRLRSDDTAVYYCARSPYSGVLDKVGQGLVTVSS [SEQ ID NO: 57]		
ДНК	Caggtccagctgtacagctctgggctgaggtgaagaagcctgggctcagtgaaagctctcctcgaagctctggatacacctcaccgactactatgactgggtgcgacagggccctggacaacggcttgagtgatggatggatcaaccctaacagctggcacaactatgcacagaagtttcaggacaggatcaccgtgaccaggacacctcagcaacacaggtacatggagctgaccaggtgagatctgacgacacggcctgtattactgtcgcgctctccgactctgtgtcttgataaatgggtcaaggtactctggtagcctcctca [SEQ ID NO: 59]		
Полная V_L	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSNIGAGFDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYCYQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLG [SEQ ID NO: 58]		
ДНК	Cagctgtgctgacgacggccctcagctctgggcccaggcagaggtcaccatctcctcactggagcagctccaacatggggcaggctttgatgactagctgtaccagcagctccaggaacggcccaactcctctatgtaaacagcaatggccctcagggtccctgaccgattctctggctccaagcttgccacctcagcctcctggccatcactgggctcaggctgaggatgaggctgattactcctcagctcctatgacagcagcctgagtgattatgtctcggaaactggaccaggctcaccgtcctaggt [SEQ ID NO: 60]		
scFv	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSNIGAGFDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYCYQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSGLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQRLEWMGWINPNSSGGTNYAQKFQDRITVTRDTSSTNTGYMELTRLRSDDTAVYYCARSPYSGVLDKVGQGLVTVSS [SEQ ID NO: 86]		

В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой человеческий scFv, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87 и специфически связывается с полипептидом ВСМА (например, полипептидом ВСМА, имеющим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71, или его фрагментами), данный scFv обозначен ET140-187 scFv (другое название «ET140-37 scFv»).

В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой человеческий scFv, который содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 61, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 62, необязательно, с (iii) последовательностью линкера, например, пептидного линкера, между переменной областью тяжелой цепи и переменной областью легкой цепи. В конкретных вариантах осуществления линкер имеет аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 69. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой слитый белок человеческий scFv-Fc или полноразмерный IgG человека с областями V_H и V_L или CDR, выбранными из таблицы 16. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H , содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 61, смотри таблицу 16. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H , содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 61, смотри таблицу 16. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_L , содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 62, смотри таблицу 16. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_L , содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ

ID NO: 62, смотри таблицу 16. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H , содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 61, и V_L , содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 62, смотри таблицу 16. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 179, или ее консервативные модификации, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 180, или ее консервативные модификации, и V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 181, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 16. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_L CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 182, или ее консервативные модификации, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 183, или ее консервативные модификации, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 184, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 16. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 179, или ее консервативные модификации, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 180, или ее консервативные модификации, V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 181, или ее консервативные модификации, V_L CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 182, или ее консервативные модификации, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 183, или ее консервативные модификации, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 184, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 16. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 179, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 180, V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 181, V_L CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 182, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 183, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 184.

Таблица 16

Антиген	Полипептид ВСМА, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71		
	1	2	3
V_H	GGTFSSYA [SEQ ID NO: 179]	HPILGTA [SEQ ID NO: 180]	ARSGYGSYRWEDS [SEQ ID NO: 181]
V_L	SSNIGSNY [SEQ ID NO: 182]	SNN [SEQ ID NO: 183]	AAWDDLSASIV [SEQ ID NO: 184]
Полная V_H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGTANYAQKPFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSЭДТАVYYCARSGYGSYRWEDSWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO: 61]		

ДНК	Caggtgcagctggtgcagctctgggctgaggtgaagaagcctgggtcctcctggaaggtctcctcaaggtcttgaggcaccctcagcagctatgctatcagctgggtgcgacagggccctggacaaggccttgagtgagggaaggatcctccatcctgtgtacagcaaaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgcgacgaatcacgagcacagcctcatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggcctgtattactgtccgcctctggttacggttctaccgttgggaagattctgggtcaagg tactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO: 63]
Полная V _L	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVFWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLRSEDEADYCAAWDDSLASYSYVFGTGTKVTVLG [SEQ ID NO: 62]
ДНК	Caggtctgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggacaggggtaccatctctgtctggaagcagctccaacatcggaaagtaactgattctgtgtaccagcagctccaggaacggccccaaactcctcctatagtaataatcagcggccctcaggggtccctgaccgattctctggtccaagtctggcacctcagcctccctggccatc agtgggctccggtccgagatgaggctgattactgtgcagcatgggatgacagcctgagtcctcttatgttttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [SEQ ID NO: 64]
scFv	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVFWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLRSEDEADYCAAWDDSLASYSYVFGTGTKVTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSGLEMAQVQLVQSGAEVKKP GSSVKVSKASGGTFSSY AISWVRQAPGQGLEWMGRHPIILGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRS ЭДТАVYYCARSGYGSYRWEDSWGQGLTVVSS [SEQ ID NO: 87]

10 В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой человеческий scFv, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88 и специфически связывается с полипептидом ВСМА (например, полипептидом ВСМА, имеющим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71, или его фрагментами), данный scFv обозначен ET140-174 scFv (другое название «ET140-24 scFv»).

15 В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой человеческий scFv, который содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 65, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 66, необязательно, с (iii) последовательностью линкера, например, пептидного линкера, между вариабельной областью тяжелой цепи и вариабельной областью легкой цепи. В конкретных вариантах осуществления линкер имеет аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 69. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой слитый белок человеческий scFv-Fc или полноразмерный IgG человека с областями V_H и V_L или CDR, выбранными из таблицы 17. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 65, смотри таблицу 17. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 65, смотри таблицу 17. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_L, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 66, смотри таблицу 17. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_L, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 65, и V_L, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 66, смотри таблицу 17. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO:

185, или ее консервативные модификации, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 186, или ее консервативные модификации, и V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 187, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 17. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_L CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 188, или ее консервативные модификации, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 189, или ее консервативные модификации, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 190, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 17. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 185, или ее консервативные модификации, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 186, или ее консервативные модификации, V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 187, или ее консервативные модификации, V_L CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 188, или ее консервативные модификации, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 189, или ее консервативные модификации, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 190, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 17. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 185, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 186, V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 187, V_L CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 188, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 189, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 190.

Таблица 17

Антиген	Полипептид ВСМА, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71		
CDR	1	2	3
V _H	GYSFTSYW [SEQ ID NO: 185]	IYPGSDT [SEQ ID NO: 186]	ARYSGSFDN [SEQ ID NO: 187]
V _L	SSNIGSHS [SEQ ID NO: 188]	TNN [SEQ ID NO: 189]	AAWDGSLNGLV [SEQ ID NO: 190]
40 Полная V _H	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIYPGSDTRYSPSFQGHVTISADK SISTAYLQWSSLKASDTAMYCYCARYSGSFDNWGQGTLYTVSS [SEQ ID NO: 65]		
ДНК	Gaggtgcagctggtgcagctctggagcagaggtgaaaagccggggagctctgaagatctctgtaagggttctggatacagctttaccagctactggatcgctgggtgc gscagatgccccgggaaaggcctggagtgatgggatcatctatctggtgactctgataccagatacagccctctccaaggccacgtcaccatctcagctgacaagtc atcagcactgcctacctcagctggagcagcctgaagcctcggacaccgcatgtattactgtgcgctactctgttcttcgataactggggtcaaggtactctggtgaccg tctcctca [SEQ ID NO: 67]		
45 Полная V _L	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSNIGSHSVNWWYQQLPGTAPKLLIYTNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLA ISGLQSEDEADYYCAAWDGLNGLVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO: 66]		
ДНК	Tcctatgagctgactcagccacctcagcgtctggaccctggcagaggtcaccatgcttcttctggaaccagctccaacatcgaagtactctgtaactggtacca gcagctcccaggaacggccccaaactcctcatctataactacagcggcctcagggctcctgaccgattctgctccaagctctggcacctcagcctcctggccat cagtgccctccagctgaggatgaggtgattactgtgcagcatgggatggcagcctgaatggtctgtattcggcggaggaccaagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO: 68]		

scFv	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSNIGSHSVNWWYQQLPGTAPKLLIYTNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLA ISGLQSEDEADYCAAWDGLNGLVFGGGTKLTVLGSRRGGGGSGGGGSLEMAEVQIVQSGAEVKKP GESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIYPGDSDRYSPSFQGHVITISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYCYCARYSGSFDNWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO: 88]
------	---

5 Внклеточный антигенсвязывающий домен (например, scFv), содержащий области V_H и/или V_L , имеющие высокую степень (то есть, 80% или более) гомологии с областями V_H и V_L последовательностей, приведенных выше, можно получать путем мутагенеза (например, сайт-направленного или ПЦР-опосредованного мутагенеза), с последующим тестированием закодированных измененных scFv на сохранение функции (то есть,

10 аффинности связывания) с использованием анализов связывания, описанных в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления последовательность V_H , имеющая по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности, имеет замены (например, консервативные замены для получения консервативных модификаций последовательности), вставки или делеции относительно

15 эталонной последовательности, однако внклеточный антигенсвязывающий домен (например, scFv), содержащий данную последовательность, сохраняет способность связываться с полипептидом ВСМА. В конкретных вариантах осуществления последовательность V_L , имеющая по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности, имеет замены (например, консервативные замены для

20 получения консервативных модификаций последовательности), вставки или делеции относительно эталонной последовательности, однако внклеточный антигенсвязывающий домен (например, scFv), содержащий данную последовательность, сохраняет способность связываться с полипептидом ВСМА. В конкретных вариантах осуществления в общей сложности от примерно 1 до примерно 10 аминокислот были

25 заменены, вставлены и/или делетированы в раскрытых последовательностях. Например, и без ограничения, последовательность V_H или последовательность V_L может иметь до примерно одного, до примерно двух, до примерно трех, до примерно четырех, до примерно пяти, до примерно шести, до примерно семи, до примерно восьми, до примерно девяти или до примерно десяти аминокислотных остатков, которые модифицированы

30 и/или заменены. Неограничивающие примеры консервативных модификаций приведены ниже, например, в таблице 18.

Используемый в настоящем документе термин «консервативные модификации последовательности» означает аминокислотные модификации, которые существенно

35 не затрагивают или не изменяют характеристики связывания раскрытого в настоящем документе CAR (например, внклеточного антигенсвязывающего домена), содержащего аминокислотную последовательность. Такие консервативные модификации включают аминокислотные замены, добавления и делеции. Модификации могут быть внесены в

40 человеческий scFv по настоящему изобретению стандартными методами, известными в данной области, такими как сайт-направленный мутагенез и ПЦР-опосредованный мутагенез. Аминокислоты могут быть разделены на группы на основании их физико-химических свойств, таких как заряд и полярность. Консервативные аминокислотные замены являются такими заменами, при которых аминокислотный остаток заменен

45 аминокислотой, относящейся к той же группе. Например, аминокислоты могут быть разделены на группы на основании заряда: положительно заряженные аминокислоты включают лизин, аргинин, гистидин; отрицательно заряженные аминокислоты включают аспарагиновую кислоту, глутаминовую кислоту; нейтральные аминокислоты включают аланин, аспарагин, цистеин, глутамин, глицин, изолейцин, лейцин, метионин, фенилаланин, пролин, серин, треонин, триптофан, тирозин и валин. Кроме того,

аминокислоты могут быть разделены на группы на основании полярности: полярные аминокислоты включают аргинин (основная полярная), аспарагин, аспарагиновую кислоту (кислая полярная), глутаминовую кислоту (кислая полярная), глутамин, гистидин (основная полярная), лизин (основная полярная), серин, треонин и тирозин; неполярные аминокислоты включают аланин, цистеин, глицин, изолейцин, лейцин, метионин, фенилаланин, пролин, триптофан и валин. Таким образом, один или более аминокислотных остатков в области CDR можно заменять другими аминокислотными остатками из той же группы, и измененное антитело можно тестировать на сохранение функции (то есть, функций, описанных в пунктах (с)-(l), выше) в функциональных анализах, описанных в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления не более одного, не более двух, не более трех, не более четырех, не более пяти остатков в конкретной последовательности или области CDR изменены. Иллюстративные консервативные аминокислотные замены приведены в таблице 18.

Таблица 18

15

Исходный остаток	Иллюстративные консервативные аминокислотные замены
Ala (A)	Val; Leu; Ile
Arg (R)	Lys; Gln; Asn
Asn (N)	Gln; His; Asp; Lys; Arg
Asp (D)	Glu; Asn
Cys (C)	Ser; Ala
Gln (Q)	Asn; Glu
Glu (E)	Asp; Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe
Leu (L)	Ile; Val; Met; Ala; Phe
Lys (K)	Arg; Gln; Asn
Met (M)	Leu; Phe; Ile
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Val; Ser
Trp (W)	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala

В конкретных неограничивающих вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен CAR может содержать линкер, соединяющий переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи внеклеточного антигенсвязывающего домена. Используемый в настоящем документе термин «линкер» означает функциональную группу (например, химическую группу или полипептид), которая ковалентно связывает два или более пептидов, или нуклеиновых кислот так, что они становятся связанными друг с другом. Используемый в настоящем документе термин «пептидный линкер» означает одну или более аминокислот, используемых для связывания между собой двух белков (например, для связывания доменов V_H и V_L). Неограничивающие примеры пептидных линкеров описаны в Shen *et al.*, Anal. Chem. 80 (6): 1910-1917 (2008) и WO 2014/087010.

В одном неограничивающем примере линкер имеет аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 69. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность, кодирующая аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69, приведена в SEQ ID NO: 70. В одном

неограничивающем примере линкер представляет собой линкер G4S, который содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 210. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность, кодирующая аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98, приведена в SEQ ID NO: 211.

5 В конкретных вариантах осуществления линкер имеет аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 212, которая представлена ниже.
GGGGS [SEQ ID NO: 212].

В конкретных вариантах осуществления линкер имеет аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 213, которая представлена ниже.
10 SGGSGGS [SEQ ID NO: 213].

В конкретных вариантах осуществления линкер имеет аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 214, которая представлена ниже.
GGGSGGGS [SEQ ID NO: 214].

В конкретных вариантах осуществления линкер имеет аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 215, которая представлена ниже.
15 GGGSGGGGS [SEQ ID NO: 215].

В конкретных вариантах осуществления линкер имеет аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 216, которая представлена ниже.
GGGSGGGGSGGGGGGS [SEQ ID NO: 216].

20 В конкретных вариантах осуществления линкер имеет аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 217, которая представлена ниже.
GGGSGGGGSGGGGSGGGGS [SEQ ID NO: 217].

В конкретных вариантах осуществления линкер имеет аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 218, которая представлена ниже.
25 GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS [SEQ ID NO: 218].

В конкретных вариантах осуществления линкер имеет аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 219, которая представлена ниже.
GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS [SEQ ID NO: 219].

30 В конкретных вариантах осуществления линкер имеет аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 220, которая представлена ниже.
GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS [SEQ ID NO: 220].

В конкретных вариантах осуществления линкер имеет аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 220, которая представлена ниже.
EPKSCDKTHTCPPCP [SEQ ID NO: 220].

35 В конкретных вариантах осуществления линкер имеет аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 221, которая представлена ниже.
GGGSGGGSEPKSCDKTHTCPPCP [SEQ ID NO: 222].

В конкретных вариантах осуществления линкер имеет аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 223, которая представлена ниже.

40 ELKTPLGDTTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCP [SEQ ID NO: 223].

В конкретных вариантах осуществления линкер имеет аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 224, которая представлена ниже.
GSGSGS [SEQ ID NO: 224].

45 В конкретных вариантах осуществления линкер имеет аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 225, которая представлена ниже.
AAA [SEQ ID NO: 225].

Кроме того, внеклеточный антигенсвязывающий домен может содержать лидер или

сигнальный пептид, который направляет образующийся белок в эндоплазматический ретикулум. Сигнальный пептид или лидер может быть необходим, если CAR должен быть гликозилирован и заякорен в клеточной мембране. Сигнальная последовательность или лидер может представлять собой пептидную последовательность (длиной примерно 5, примерно 10, примерно 15, примерно 20, примерно 25 или примерно 30 аминокислот), находящуюся на N-конце заново синтезированных белков, которая направляет их на путь секреции. В неограничивающих примерах сигнальный пептид ковалентно связан с 5'-концом внеклеточного антигенсвязывающего домена. В конкретных вариантах осуществления сигнальный пептид содержит полипептид CD8, содержащий аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 191, которая представлена ниже.

MALPVTALLLPLALLLHAAR [SEQ ID NO: 191]

Нуклеотидная последовательность, кодирующая аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 191, приведена в SEQ ID NO: 192, которая представлена ниже:

ATGGCTCTCCAGTGACTGCCCTACTGCTTCCCCTAGCGCTTCTCCTGCATGCAGC
TCGT [SEQ ID NO: 192]

В другом варианте осуществления сигнальный пептид содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 205, которая представлена ниже.

METDTLLLWVLLLWVPGSTG [SEQ ID NO: 205]

Нуклеотидная последовательность, кодирующая аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 205, приведена в SEQ ID NO: 206, которая представлена ниже:

ATGGAAACCGACACCCTGCTGCTGTGGGTGCTGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCA
CAGGA [SEQ ID NO: 206]

В конкретных вариантах осуществления scFv человека содержит вариабельную область тяжелой цепи, вариабельную область легкой цепи, пептидный линкер между вариабельной областью тяжелой цепи и вариабельной областью легкой цепи, а также His-метку и HA-метку. В конкретных вариантах осуществления аминокислотная последовательность His-метки и HA-метки содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 275, которая представлена ниже:

TSGQAGQNNNNHNGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 275]

Нуклеотидная последовательность, кодирующая SEQ ID NO: 275, приведена в SEQ ID NO: 276, которая представлена ниже:

ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTAC
GACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 276]

В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен (например, человеческий scFv) связывается с полипептидом ВСМА человека, содержащим аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 71. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен (например, человеческий scFv) связывается с одной или более областями аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 71. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен (например, человеческий scFv) связывается с областью эпитопа, содержащей аминокислоты 14-22 из SEQ ID NO: 71. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен (например, человеческий scFv) связывается с одной, двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью или семью областями эпитопа, выбранными из группы, состоящей из аминокислот 8-22, 9-23, 10-24, 11-25, 12-26, 13-27, 14-28 и 8-28 из SEQ ID NO: 71. В

конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен (например, человеческий scFv), который связывается с областью эпитопа, содержащей аминокислоты 14-22 из SEQ ID NO: 71, содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 9, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 10, необязательно, с (iii) последовательностью линкера, например, пептидного линкера, между вариабельной областью тяжелой цепи и вариабельной областью легкой цепи. В конкретных вариантах осуществления линкер имеет аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 69.

В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен, который связывается с областью эпитопа, содержащей аминокислоты 14-22 из SEQ ID NO: 71, представляет собой человеческий scFv с областями V_H и V_L или CDR, выбранными из таблицы 6. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен, который связывается с аминокислотами 14-22 из SEQ ID NO: 71, представляет собой слитый белок человеческий scFv-Fc или полноразмерный IgG человека с областями V_H и V_L или CDR, выбранными из таблицы 6. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен (например, человеческий scFv), который связывается с областью эпитопа, содержащей аминокислоты 14-22 из SEQ ID NO: 71, содержит V_H , содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 21. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен (например, человеческий scFv), который связывается с областью эпитопа, содержащей аминокислоты 14-22 из SEQ ID NO: 71, содержит V_H , содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 21. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен (например, человеческий scFv), который связывается с областью эпитопа, содержащей аминокислоты 14-22 из SEQ ID NO: 71, содержит V_L , содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен (например, человеческий scFv), который связывается с областью эпитопа, содержащей аминокислоты 14-22 из SEQ ID NO: 71, содержит V_L , содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 22. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен (например, человеческий scFv), который связывается с областью эпитопа, содержащей аминокислоты 14-22 из SEQ ID NO: 71, содержит V_H , содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 21, и V_L , содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 22. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен (например, человеческий scFv), который связывается с областью эпитопа, содержащей аминокислоты 14-22 из SEQ ID NO: 71, содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 119, или ее консервативные модификации, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 120, или ее консервативные модификации, и V_H CDR3,

содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 121, или ее консервативные модификации. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен (например, человеческий scFv), который связывается с областью эпитопа, содержащей аминокислоты 14-22 из SEQ ID NO: 71, содержит V_L CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 122, или ее консервативные модификации, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 123, или ее консервативные модификации, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 124, или ее консервативные модификации. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен (например, человеческий scFv), который связывается с областью эпитопа, содержащей аминокислоты 14-22 из SEQ ID NO: 71, содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 119, или ее консервативные модификации, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 120, или ее консервативные модификации, V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 121, или ее консервативные модификации, V_L CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 122, или ее консервативные модификации, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 123, или ее консервативные модификации, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 124, или ее консервативные модификации. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен (например, человеческий scFv), который связывается с областью эпитопа, содержащей аминокислоты 14-22 из SEQ ID NO: 71, содержит V_H CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 119, V_H CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 120, V_H CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 121, V_L CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 122, V_L CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 123, и V_L CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 124. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой ET140-3 (или «ET140-153») scFv.

Трансмембранный домен CAR

В конкретных неограничивающих вариантах осуществления трансмембранный домен CAR содержит гидрофобную альфа-спираль, которая проходит через по меньшей мере часть мембраны. Разные трансмембранные домены приводят к разной стабильности рецепторов. После узнавания антигена происходит кластеризация рецепторов и сигнал передается клетке. В соответствии с настоящим изобретением, трансмембранный домен CAR может содержать полипептид CD8, полипептид CD28, полипептид CD3ζ, полипептид CD4, полипептид 4-1BB, полипептид OX40, полипептид ICOS, полипептид CTLA-4, полипептид PD-1, полипептид LAG-3, полипептид 2B4, полипептид BTLA, синтетический пептид (не на основе белка, связанного с иммунным ответом) или их сочетание.

В конкретных вариантах осуществления трансмембранный домен раскрытого в

настоящем документе CAR содержит полипептид CD28. Полипептид CD28 может иметь аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98%, примерно 99% или 100% гомологична последовательности, имеющей регистрационный № NCBI: P10747 или NP_006130 (SEQ ID NO: 193), или ее фрагментам, и/или может, необязательно, иметь одну, две или три консервативные аминокислотные замены. В неограничивающих вариантах осуществления полипептид CD28 может иметь аминокислотную последовательность, которая представляет собой непрерывный фрагмент из SEQ ID NO: 193, имеющий длину по меньшей мере 20 или по меньшей мере 30, или по меньшей мере 40, или по меньшей мере 50 и вплоть до 220 аминокислот. Альтернативно или дополнительно, в неограничивающих различных вариантах осуществления полипептид CD28 имеет аминокислотную последовательность из аминокислот 1-220, 1-50, 50-100, 100-150, 150-200 или 200-220 из SEQ ID NO: 193. В конкретных вариантах осуществления CAR, раскрытый в настоящем документе, содержит трансмембранный домен, содержащий полипептид CD28, и внутриклеточный домен, содержащий костимулирующую сигнальную область, которая содержит полипептид CD28. В конкретных вариантах осуществления полипептид CD28, содержащийся в трансмембранном домене и внутриклеточном домене, имеет аминокислотную последовательность из аминокислот 114-220 из SEQ ID NO: 193.

SEQ ID NO: 193 представлена ниже:

1 MLRLLLALNL FPSIQVTGNK ILVKQSPMLV AYДHKVNLSC KYSYNLFSRE
FRASLHKGLD

61 SAVEVCVVYGY NYSQQLQVYS KTGFNC DGKL GNE SVTFYLQ NLYVNQTDIY
FCKIEVMYPP

121 PYLDNEKSNG TIHVKGKHL CPSPLFPGPS KPFWVLVVVG GVLACYSLIV
TVAFIIFWVR

181 SKRSRLLHSD YMNMTPRRPG PTRKHYQPYA PPRDFAAYRS [SEQ ID NO: 193]

В соответствии с настоящим изобретением, «молекула нуклеиновой кислоты CD28» означает полинуклеотид, кодирующий полипептид CD28. В конкретных вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты CD28, кодирующая полипептид CD28, содержащийся в трансмембранном домене и внутриклеточном домене (например, костимулирующей сигнальной области) раскрытого в настоящем документе CAR (аминокислоты 114-220 из SEQ ID NO: 193), содержит нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 194, которая представлена ниже.

ATTGAAGTTATGTATCCTCCTCCTTACCTAGACAATGAGAAGAGCAATGGAACCA
TTATCCATGTGAAAGGGAAACACCTTTGTCCAAGTCCCCTATTTCCCGGACSTTCTA
AGCCSTTTTGGGTGCTGGTGGTGGTGGTGGGAGTCCCTGGCTTGCTATAGCTTGCTAG
TAACAGTGGCSTTTATTTATTTCTGGGTGAGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACA
GTGACTACATGAACATGACTCCCCGCCGCCCGGGCCCCACCCGCAAGCATTACCAG
CCSTATGCCCCACCACGCGACTTCGCGAGCCTATCGCTCC [SEQ ID NO: 194]

В конкретных вариантах осуществления трансмембранный домен раскрытого в настоящем документе CAR содержит полипептид CD8. Полипептид CD8 может иметь аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98%, примерно 99% или 100% гомологична последовательности, имеющей регистрационный № NCBI: AАН25715 (SEQ ID NO: 226), или ее фрагментам, и/или может, необязательно, иметь одну, две или три консервативные аминокислотные замены. В неограничивающих вариантах осуществления полипептид CD8 может иметь аминокислотную

последовательность, которая представляет собой непрерывный фрагмент из SEQ ID NO: 226, имеющий длину по меньшей мере 20 или по меньшей мере 30, или по меньшей мере 40, или по меньшей мере 50, или по меньшей мере 70, или по меньшей мере 100, или по меньшей мере 150, или по меньшей мере 200 и вплоть до 235 аминокислот.

5 Альтернативно или дополнительно, в неограничивающих различных вариантах осуществления полипептид CD8 имеет аминокислотную последовательность из аминокислот 1-235, 1-50, 50-100, 100-150, 150-200, 130-210 или 200-235 из SEQ ID NO: 226. В конкретных вариантах осуществления полипептид CD8, содержащийся в трансмембранном домене, имеет аминокислотную последовательность из аминокислот
10 137-207 из SEQ ID NO: 226.

SEQ ID NO: 226 представлена ниже:

1 MALPVTALLL PLALLLHAAR PSQFRV SPLD RTWNLGETVE LKCQVLLSNP
TSGCSWLFQP

61 RGAAASPTFL LYLSQNKPKA AEGLDTQRFS GKRLGDTFVL TLSDFRRENE
15 GCYFCSALSN

121 SIMYFSHFVP VFLPAKPTTT PAPERPTPAP TIASQPLSLR PEACRPAAGG
AVHTRGLDFA

181 CDIYIWAPLA GTCGVLLLSL VITLYCNHRN RRRVCKCPRP VVKSGDKPSL SARYV
[SEQ ID NO: 226].

20 В соответствии с настоящим изобретением, «молекула нуклеиновой кислоты CD8» означает полинуклеотид, кодирующий полипептид CD8. В конкретных вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты CD8, кодирующая полипептид CD8, содержащийся в трансмембранном домене раскрытого в настоящем документе CAR (аминокислоты 137-207 из SEQ ID NO: 226), содержит нуклеотидную последовательность,
25 приведенную в SEQ ID NO: 227, которая представлена ниже.

CCCACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACCCCGGCGCCACGATCGCGTCCG
CAGCCCCTGTCCCTGCGCCCAGAGGCGTGCCGGCCAGCGGCGGGGGGCGCAGTGCA
CACGAGGGGGCTGGACTTTCGCTGTGATATCTACATCTGGGCGCCCCTGGCCGGGA
30 CTTGTGGGGTCTTCTCTCTGTCACCTGGTTATCACCCCTTACTGCAAC [SEQ ID NO: 227]

35 В конкретных неограничивающих вариантах осуществления CAR также может содержать область спейсера, который связывает внеклеточный антигенсвязывающий домен с трансмембранным доменом. Область спейсера может быть достаточно гибкой, чтобы позволять антигенсвязывающему домену ориентироваться в разных направлениях для облегчения узнавания антигена. Область спейсера может представлять собой шарнирную область из IgG1, либо область CH₂CH₃ иммуноглобулина и части CD3.

Внутриклеточный домен CAR

В конкретных неограничивающих вариантах осуществления внутриклеточный домен CAR может содержать полипептид CD3ζ, который может активировать или стимулировать клетку (например, клетку лимфоидной линии, например, Т-клетку).

40 CD3ζ содержит три ITAM и передает сигнал активации клетке (например, клетке лимфоидной линии, например, Т-клетке) после связывания антигена. Полипептид CD3ζ может иметь аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98%, примерно 99% или примерно 100% гомологична последовательности, приведенной
45 в SEQ ID NO: 195, или ее фрагментам, и/или может, необязательно, иметь одну, две или три консервативные аминокислотные замены. В неограничивающих вариантах осуществления полипептид CD3ζ может иметь аминокислотную последовательность, которая представляет собой непрерывный фрагмент из SEQ ID NO: 195, имеющий длину

по меньшей мере 20, или по меньшей мере 30, или по меньшей мере 40, или по меньшей мере 50 и вплоть до 163 аминокислот. Альтернативно или дополнительно, в неограничивающих различных вариантах осуществления полипептид CD3 ζ имеет аминокислотную последовательность из аминокислот 1-163, 1-50, 50-100, 100-150, или 150-163 из SEQ ID NO: 195. В конкретных вариантах осуществления полипептид CD3 ζ , содержащийся в внутриклеточном домене раскрытого в настоящем документе CAR, имеет аминокислотную последовательность из аминокислот 52-163 из SEQ ID NO: 195.

SEQ ID NO: 195 представлена ниже:

1 MKWKALFTAA ILQAQLPITE AQSFGLLDPK LCYLLDGILF IYGVILTALF
10 LRVKFSRSAD

61 APAYQQGQNQ LYNELNLGRR EEYDVLDRR GRDPEMGGKP RRKNPQEGLY
NELQKDKMAE

121 AYSEIGMKGE RRRGKGHDGL YQGLSTATKD TYDALHMQAL PPR [SEQ ID NO:
195]

15 В соответствии с настоящим изобретением «молекула нуклеиновой кислоты CD3 ζ » означает полинуклеотид, кодирующий полипептид CD3 ζ . В конкретных вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты CD3 ζ , кодирующая полипептид CD3 ζ , содержащийся в внутриклеточном домене раскрытого в настоящем документе CAR (аминокислоты 52-163 из SEQ ID NO: 195), содержит нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 196, которая представлена ниже.

AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCGCGTACCAGCAGGGCCAGAAC
CAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAA
GAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAG
GAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGA
25 TTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGG
TCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCC
TCGCTAA [SEQ ID NO: 196]

30 В конкретных неограничивающих вариантах осуществления внутриклеточный домен CAR дополнительно содержит по меньшей мере одну сигнальную область. По меньшей мере одна сигнальная область может содержать полипептид CD28, полипептид 4-1BB, полипептид OX40, полипептид ICOS, полипептид DAP-10, полипептид PD-1, полипептид CTLA-4, полипептид LAG-3, полипептид 2B4, полипептид BTLA, синтетический пептид (не на основе белка, связанного с иммунным ответом) или их сочетание.

35 В конкретных вариантах осуществления сигнальная область представляет собой костимулирующую сигнальную область. В конкретных вариантах осуществления костимулирующая область содержит по меньшей мере одну костимулирующую молекулу, которая может обеспечивать оптимальную активацию лимфоцитов. Используемый в настоящем документе термин «костимулирующие молекулы» означает молекулы клеточной поверхности, отличные от антигенных рецепторов или их лигандов, 40 которые необходимы для эффективного ответа лимфоцитов на антиген. По меньшей мере одна костимулирующая сигнальная область может содержать полипептид CD28, полипептид 4-1BB, полипептид OX40, полипептид ICOS, полипептид DAP-10 или их сочетание. Костимулирующая молекула может связываться с костимулирующим лигандом, представляющим собой белок, экспрессируемый на клеточной поверхности, 45 который при связывании с его рецептором продуцирует костимулирующий ответ, то есть, внутриклеточный ответ, который влияет на стимуляцию, возникающую, когда антиген связывается с молекулой его CAR. Костимулирующие лиганды включают, но не ограничиваются ими, CD80, CD86, CD70, OX40L, 4-1BBL, CD48, TNFRSF14 и PD-L1.

В качестве одного примера, лиганд 4-1BB(то есть, 4-1BBL) может связываться с 4-1BB (также известным как «CD137»), обеспечивая внутриклеточный сигнал, который в сочетании с сигналом CAR индуцирует эффекторную клеточную функцию CAR⁺ Т-клетки. CAR, содержащие внутриклеточный домен, который содержит

5 костимулирующую сигнальную область, содержащую 4-1BB, ICOS или DAP-10, описаны в патенте США 7446190 (например, нуклеотидная последовательность, кодирующая 4-1BB, приведена в SEQ ID NO: 15, нуклеотидная последовательность, кодирующая ICOS, приведена в SEQ ID NO: 16 и нуклеотидная последовательность, кодирующая DAP-10, приведена в SEQ ID NO: 17 в патенте США 7446190), полное содержание

10 которого включено в настоящий документ посредством ссылки. В конкретных вариантах осуществления внутриклеточный домен CAR содержит костимулирующую сигнальную область, которая содержит полипептид CD28. В конкретных вариантах осуществления внутриклеточный домен CAR содержит костимулирующую сигнальную область, которая содержит две костимулирующие молекулы: CD28 и 4-1BB или CD28 и OX40.

15 4-1BB может действовать в качестве лиганда фактора некроза опухолей (TNF) и имеет стимулирующую активность. Полипептид 4-1BB может иметь аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98%, примерно 99% или 100%

20 гомологична последовательности, имеющей регистрационный № NCBI: P41273 или NP_001552 (SEQ ID NO: 197), или ее фрагментам, и/или может, необязательно, иметь одну, две или три консервативные аминокислотные замены. В конкретных вариантах осуществления полипептид 4-1BB, содержащийся в внутриклеточном домене раскрытого в настоящем документе CAR, имеет аминокислотную последовательность из

25 SEQ ID NO: 197 представлена ниже:

1 MGNSCYNIVA TLLVLNFER TRSLQDPCSN CPAGTFCDNN RNQICSPCPP
NSFSSAGGQR

61 TCDICRQCKG VFRTRKECSS TSNAECDCTP GFHCLGAGCS MCEQDCKQGG
ELTKKGCKDC

30 121 CFGTFNDQKR GICRPWTNCS LDGKSVLVNG TKERDVVCGP SPADLSPGAS
SVTPPAPARE

181 PGHSPQIISF FLALTSTALL FLLFFLTLRF SVVKRGRKKL LYIFKQPFMR
PVQTTQEEDG

241 CSCRFPEEEEE GGCEL [SEQ ID NO: 197]

35 В соответствии с настоящим изобретением, «молекула нуклеиновой кислоты 4-1BB» означает полинуклеотид, кодирующий полипептид 4-1BB. В конкретных вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты 4-1BB, кодирующая полипептид 4-1BB, содержащийся в внутриклеточном домене раскрытого в настоящем документе CAR (аминокислоты 214-255 из SEQ ID NO: 197), содержит нуклеотидную последовательность,

40 приведенную в SEQ ID NO: 228, которая представлена ниже.

aaacggggcagaagaagctcctgtatatattcaacaaccatttatgagaccagtacaactactcaagaggaagatggctgtagct
gccgattccagaagaagaaggaggatgtgaactg [SEQ ID NO: 228]

Полипептид OX40 может иметь аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 96%, примерно

45 97%, примерно 98%, примерно 99% или 100% гомологична последовательности, имеющей регистрационный № NCBI: P43489 или NP_003318 (SEQ ID NO: 198), или ее фрагментам, и/или может, необязательно, иметь одну, две или три консервативные аминокислотные замены.

SEQ ID NO: 198 представлена ниже:

1 MCVGARRLGR GPCAALLLLG LGLSTVTGLH CVGDTYPSND RCCHECRPGN
GMVSRCSRSQ

5 61 NTVCRPCGPG FYNDVVSSKP CKPCTWCNLR SGSERKQLCT ATQDTVCRRC
AGTQPLDSYK

121 PGVDCAPCPP GHFSPGDNQA CKPWTNCTLA GKHTLQPASN SSDAICEDRD
PPATQPQETQ

181 GPPARPITVQ PTEAWPRTSQ GPSTRPVEVP GGRAVAAILG LGLVLGLLGP
LAILLALYLL

10 241 RRDQRLPPDA HKPPGGGSFR TPIQEEQADA HSTLAKI [SEQ ID NO: 198]

В соответствии с настоящим изобретением, «молекула нуклеиновой кислоты OX40» означает полинуклеотид, кодирующий полипептид OX40.

Полипептид ICOS может иметь аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 96%, примерно
15 97%, примерно 98%, примерно 99% или 100% гомологична последовательности, имеющей регистрационный № NCBI: NP_036224 (SEQ ID NO: 199), или ее фрагментам, и/или может, необязательно, иметь одну, две или три консервативные аминокислотные замены.

SEQ ID NO: 199 представлена ниже:

1 MKSGLWYFFL FCLRIKVLTG EINGSANYEM FIFHNGGVQI LCKYPPDIVQQ
20 FKMQLLKGGQ

61 ILCDLTKTKG SGNTVSIKSL KFCHSQLSNN SVSFFLYNLD HSHANYFFCN
LSIFDPPPFK

121 VTLTGGYLHI YESQLCCQLK FWLPIGCAAF VVVCILGCIL ICWLTKKKYS
SSVHDPNGEY

25 181 MFMRAVNTAK KSRLTDVTL [SEQ ID NO: 199]

В соответствии с настоящим изобретением, «молекула нуклеиновой кислоты ICOS» означает полинуклеотид, кодирующий полипептид ICOS.

CTLA-4 представляет собой ингибирующий рецептор, экспрессируемый активированными Т-клетками, который при связывании с соответствующими ему
30 лигандами (CD80 и CD86; B7-1 и B7-2, соответственно) опосредует ингибирование или анергию активированной Т-клетки. Как в доклинических, так и в клинических исследованиях, блокирование CTLA-4 путем системной инфузии антител приводило к усилению эндогенного противоопухолевого ответа, хотя в клинических исследованиях сопровождалось значительной непредвиденной токсичностью.

35 CTLA-4 содержит внеклеточный V-домен, трансмембранный домен и цитоплазматический хвост. Были охарактеризованы альтернативно сплайсированные варианты, кодирующие разные изоформы. Мембраносвязанная изоформа функционирует в виде гомодимера, связанного дисульфидной связью, в то время как растворимая изоформа функционирует в виде мономера. Внутриклеточный домен
40 аналогичен таковому у CD28 в том, что он не имеет собственной каталитической активности и содержит один мотив YVKM, способный связывать PI3K, PP2A и SHP-2, и один богатый остатками пролина мотив, способный связывать SH3-содержащие белки. Одна функция CTLA-4 в ингибировании Т-клеточных ответов, судя по всему, осуществляется непосредственно через дефосфорилирование SHP-2 и PP2A TCR-
45 проксимальных сигнальных белков, таких как CD3 и LAT. CTLA-4 также может влиять на сигнализацию опосредованно, за счет конкуренции с CD28 за связывание CD80/86. Также показано, что CTLA-4 связывается и/или взаимодействует с PI3K, CD80, AP2M1 и PPP2R5A.

В соответствии с настоящим изобретением, полипептид CTLA-4 может иметь аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98%, примерно 99% или примерно 100% гомологична последовательности UniProtKB/Swiss-Prot с регистрационным №: P16410.3 (SEQ ID NO: 200) (гомологию между ними можно определять с использованием стандартных программ, таких как BLAST или FASTA), или ее фрагментам, и/или может, необязательно, иметь одну, две или три консервативные аминокислотные замены.

SEQ ID NO: 200 представлена ниже:

1 MACLGFQRHK AQLNLATRTW PCTLLFFLLF IPVFCKAMHV AQPAVVLASS
RGIASFVCEY

61 ASPGKATEVR VTVLRQADSQ VTEVCAATYM MGNELTFLDD SICTGTSSGN
QVNLTIQGLR

121 AMDTGLYICK VELMYPPPY Y LGIGNGTQIY VIDPEPCPDS DFLLWILAAV
SSGLFFYSFL

181 LTAVSLSKML KKRSPLTTGV YVKMPPTPEPE CEKQFQPYFI PIN [SEQ ID NO: 200]

В соответствии с настоящим изобретением, «молекула нуклеиновой кислоты CTLA-4» означает полинуклеотид, кодирующий полипептид CTLA-4.

PD-1 является отрицательным иммунорегулятором активированных Т-клеток при взаимодействии с соответствующими ему лигандами PD-L1 и PD-L2, экспрессируемыми на эндогенных макрофагах и дендритных клетках. PD-1 представляет собой мембранный белок I типа из 268 аминокислот. PD-1 имеет два лиганда, PD-L1 и PD-L2, которые являются представителями семейства B7. Структура белка содержит внеклеточный домен IgV, за которым следует трансмембранная область и внутриклеточный хвост.

Внутриклеточный хвост содержит два сайта фосфорилирования, находящиеся в тирозинсодержащем ингибиторном мотиве иммунорецепторов и тирозинсодержащем переключающем мотиве иммунорецепторов, PD-1 отрицательно регулирует сигналы TCR. SHP-1 и SHP-2 фосфатазы связываются с цитоплазматическим хвостом PD-1 после связывания лиганда. Повышающая регуляция PD-L1 является одним из механизмов, позволяющих опухолевым клеткам ускользать от иммунной системы хозяина. В доклинических и клинических исследованиях блокирование PD-1 антагонистическими антителами индуцировало противоопухолевые ответы, опосредованные эндогенной иммунной системой хозяина.

В соответствии с настоящим изобретением, полипептид PD-1 может иметь аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98%, примерно 99% или примерно 100% гомологична последовательности с регистрационным № NCBI: NP_005009.2 (SEQ ID NO: 201), или ее фрагментам, и/или может, необязательно, иметь одну, две или три консервативные аминокислотные замены.

SEQ ID NO: 201 представлена ниже:

1 MQIPQAPWPV VWAVLQLGWR PGWFLDSPDR PWNPPTFSPA LLVVTEGDHK
TFTCSFSNTS

61 ESFVLNWyRM SPSNQTDKLA AFPEDRSQPG QDCRFRTQL PNGRDFHMSV
VRARRNDSGT

121 YLCGAISLAP KAQIKESLRA ELRVTERRAE VPTAHPSPPSP RPAGQFQTLV
VGVVGGLLGS

181 LVLLVWVLAV ICSRAARGTI GARRTGQPLK EDPSAVPVFS VDYGELDFQW
REKTRPEPPVP

241 CVPEQTEYAT IVFPSGMGTS SPARRGSADG PRSAQPLRPE DGHCSWPL [SEQ ID NO: 201]

В соответствии с настоящим изобретением «молекула нуклеиновой кислоты PD-1» означает полинуклеотид, кодирующий полипептид PD-1.

5 Белок активации лимфоцитов 3 (LAG-3) является отрицательным иммунорегулятором иммунных клеток. LAG-3 принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов (Ig) и содержит 4 внеклеточных Ig-подобных домена. Ген LAG3 содержит 8 экзонов. Данные относительно последовательности, организации экзонов/интронов и хромосомной локализации указывают на близкое родство LAG3 с CD4. LAG3 также имеет название
10 CD223 (кластер дифференцировки 223).

В соответствии с настоящим изобретением, полипептид LAG-3 может иметь аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98%, примерно 99% или примерно 100% гомологична последовательности UniProtKB/Swiss-Prot с
15 регистрационным №: P18627.5 (SEQ ID NO: 202), или ее фрагментам, и/или может, необязательно, иметь одну, две или три консервативные аминокислотные замены.

SEQ ID NO: 202 представлена ниже:

1 MWEAQFLGLL FLQPLWVAPV KPLQPGAIEVP VVWAQEGAPA QLPCSPTIPL
QDLSLLRRAG
20 61 VTWQHQPDSG PPAAPGHPL APGHPAAPS SWGPRPRRYT VLSVGPGLR
SGRLPLQPRV
121 QLDERGRQRG DFSLWLRPAR RADAGEYRAVHLRDRALSC RLRLRLGQAS
MTASPPGSLR
181 ASDWVILNCS FSRPDRPASV HWFRNRGQGR VPVRESPHHH LAESFLFLPQ
25 VSPMDSGPWG
241 CILTYRDGFN VSIMYNLTVL GLEPPTPLTV YAGAGSRVGL PCRLPAGVGT
RSFLTAKWTP
301 PGGGPDLLVT GDNGDFTLRL EDVSQAQAGT YTCHHLQEQ QLNATVTLAI
ITVTPKSFGS
30 361 PGS LGKLLCE VTPVSGQERF VWSSLDTPSQ RSFSGPWLEA QEAQLLSQPW
QCQLYQGERL
421 LGAAYFTEL SSPGAQRSR APGALPAGHL LFLILGVLS LLLIVTGAFG
FHLWRRQWRP

481 RRFSALEQGI HPPQAQSKIE ELEQEPEPEP EPEPEPEPEP EPEQL [SEQ ID NO: 202]

35 В соответствии с настоящим изобретением, «молекула нуклеиновой кислоты LAG-3» означает полинуклеотид, кодирующий полипептид LAG-3.

Рецептор 2B4 (2B4) клеток-естественных киллеров на НК-клетках и подмножествах Т-клеток опосредует не рестриктированное по МНС уничтожение клеток. В настоящее время функцию 2B4 продолжают изучать, при этом считается, что изоформа 2B4-S
40 является активирующим рецептором, а изоформа 2B4-L является отрицательным иммунорегулятором иммунных клеток. 2B4 блокируется при связывании его высокоаффинного лиганда, CD48. 2B4 содержит тирозинсодержащий переключающий мотив, молекулярный переключатель, позволяющий белку связываться с разными фосфатазами. 2B4 также имеет название CD244 (кластер дифференцировки 244).

45 В соответствии с настоящим изобретением, полипептид 2B4 может иметь аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98%, примерно 99% или примерно 100% гомологична последовательности UniProtKB/Swiss-Prot с

регистрационным №: Q9BZW8.2 (SEQ ID NO: 203), или ее фрагментам, и/или может, необязательно, иметь одну, две или три консервативные аминокислотные замены.

SEQ ID NO: 203 представлена ниже:

1 MLGQVVTLIL LLLKVVYQ GK GCQGSADHVV SISGVPLQLQ PNSIQTKVDS
 5 IAWKKLLPSQ
 61 NGFHHILKWE NGS LPSNTSN DRFSFIVKNL SLLIKAAQQQ DSGLYCLEVT
 SISGKVQTAT
 121 FQVVFESLL PDKVEK PRLQ GQ GKILDRGR CQVALSCLVS RDGNVSYAWY
 RGSKLIQTAG
 10 181 NLTYLDEEVD INGTHTYTCN VSNPVS WESH TLNLTQDCQN AHQEFRFWPF
 LVIIIVLSAL
 241 FLGTLACFCV WRRKRKEKQS ETSPKEFLTI YEDVKDLKTR RNHEQEQTFF
 GGGSTIYSMI
 301 QSQSSAPTSQ EPAYTLYSLI QPSRKSGSRK RNHSPSFNST IYEVIGKSQP
 15 K AQNPARLSR
 361 KELENFDVYS [SEQ ID NO: 203]

В соответствии с настоящим изобретением, «молекула нуклеиновой кислоты 2B4» означает полинуклеотид, кодирующий полипептид 2B4.

Экспрессия аттенюатора В- и Т-лимфоцитов (ВТLА) индуцируется в процессе
 20 активации Т-клеток, и ВТLА остается экспрессированным на Th1 клетках, но не на Th2
 клетках. Подобно PD1 и СТLА4, ВТLА взаимодействует с гомологом В7, В7Н4. Однако,
 в отличие от PD-1 и СТLА-4, ВТLА вызывает ингибирование Т-клеток при
 взаимодействии с представителями семейства рецепторов фактора некроза опухолей
 (TNF-R), а не только представителями семейства В7 рецепторов клеточной поверхности.
 25 ВТLА является лигандом для представителя 14 суперсемейства (рецепторов) фактора
 некроза опухолей (TNFRSF14), также известного как медиатор проникновения вируса
 герпеса (HVEM). Комплексы ВТLА-HVEM отрицательно регулируют Т-клеточные
 иммунные ответы. Показано, что активация ВТLА приводит к ингибированию функции
 30 специфичных в отношении рака человеческих CD8⁺ Т-клеток. ВТLА также имеет название
 CD272 (кластер дифференцировки 272).

В соответствии с настоящим изобретением, полипептид ВТLА может иметь
 аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на примерно 85%,
 примерно 90%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98%, примерно
 35 99% или примерно 100% гомологична последовательности UniProtKB/Swiss-Prot с
 регистрационным №: Q7Z6A9.3 (SEQ ID NO: 204), или ее фрагментам, и/или может,
 необязательно, иметь одну, две или три консервативные аминокислотные замены.

SEQ ID NO: 204 представлена ниже:

1 MKTLPAMLGT GKLFVFFLI PYLDIWNINHG KESCDVQLYI KRQSEHSILA
 GDPFELECPV
 40 61 KYCANRPHVT WCKLNGTTCV KLEDRQTSWK EEKNISFFIL HFEPVLPNDN
 GSYRCSANFQ
 121 SNLIESHSTT LYVTDVKSAS ERPSKDEMAS RPWLLYRLLP LGGLPLLITT
 CFCLFCCLRR
 181 HQGKQNELSD TAGREINLVD AHLKSEQTEA STRQNSQVLL SETGIYDNDP
 45 DLCFRMQEGS
 241 EVYSNPCLEE NKPGIVYASL NHSVIGPNSR LARNVKEAPT EYASICVRS [SEQ ID
 NO: 204]

В соответствии с настоящим изобретением, «молекула нуклеиновой кислоты ВТLА»

означает полинуклеотид, кодирующий полипептид ВТЛА.

В конкретных вариантах осуществления CAR содержит внеклеточную антигенсвязывающую область, содержащую человеческий scFv, который специфически связывается с ВСМА человека, трансмембранный домен, содержащий полипептид CD28, и внутриклеточный домен, содержащий полипептид CD3 ζ и костимулирующую сигнальную область, которая содержит полипептид CD28, как показано на фигуре 1. Как показано на фигуре 1, CAR также содержит сигнальный пептид или лидер, ковалентно связанный с 5'-концом внеклеточного антигенсвязывающего домена. В конкретных вариантах осуществления сигнальный пептид содержит аминокислотную последовательность, приведенную SEQ ID NO: 205.

В конкретных вариантах осуществления CAR содержит внеклеточную антигенсвязывающую область, содержащую человеческий scFv, который специфически связывается с ВСМА человека, трансмембранный домен, содержащий полипептид CD8, и внутриклеточный домен, содержащий полипептид CD3 ζ и костимулирующую сигнальную область, которая содержит полипептид 4-1BB, как показано на фигуре 7. Как показано на фигуре 7, CAR также содержит сигнальный пептид или лидер, ковалентно связанный с 5'-концом внеклеточного антигенсвязывающего домена. В конкретных вариантах осуществления сигнальный пептид содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 205.

В конкретных вариантах осуществления CAR по настоящему изобретению может дополнительно содержать индуцируемый промотор для экспрессии нуклеотидных последовательностей в клетках человека. Промоторы, используемые для экспрессии генов CAR, могут быть конститутивными промоторами, такими как промотор гена убиквитина C (UbiC).

Настоящее изобретение также относится к выделенной молекуле нуклеиновой кислоты, кодирующей ВСМА-нацеленный CAR, описанный в настоящем документе, или его функциональную часть. В конкретных вариантах осуществления выделенная молекула нуклеиновой кислоты кодирует раскрытый в настоящем документе ВСМА-нацеленный CAR, содержащий человеческий scFv, который специфически связывается с ВСМА человека, трансмембранный домен, содержащий полипептид CD28, и внутриклеточный домен, содержащий полипептид CD3 ξ и костимулирующую сигнальную область, содержащую полипептид CD28. В одном конкретном неограничивающем примере выделенная молекула нуклеиновой кислоты содержит нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 207, которая представлена ниже:

```

caatctgcctgactcagcctgcctccgtgtctgcgtctcctggacagtcgatcgccatcctctgactggaaccagcagtgacgttgg
ttggtatcaacagcaccaggcaaaagccccaactcatgattatgaggacagtaagcggccctcaggggttctaatcgttctctggct
ccaagtctggcaacacggcctcctgacctctctgggctccaggctgaggacgaggctgattactgcagctcaatacaagaagca
gcaactttgggttcggcggaggaccagaagctgacctctaggttctagagtggtggtgtagcggcgccggcggctctggtggtggt
ggatccctcgagatggccgaagtgcagctggtgcagtctggggctgagatgagaagcctggggcctcactgaagctctcctgcaaggc
ttctggatacacctcatcgactactatgtatactggatgcgacagccctggacaagggcttgatccatgggatggatcaaccctaaca
gtggtggcacaactatgcacagaagttcagggcaggggtcaccatgaccagggacacgtccatcagcacagcctacatggagctgagc
aggtgagatctgacgacaccgcatgtattactgtgcgcgctcccagcgtgacggttacatggattactggggtcaaggtactctggtga
ccgtctcctcagcggccgcaattgaagtattgatcctcctccttacctagacaatgagaagagcaatggaaccattatccatgtgaaaggg
aaacacctttgccaagtcccctatttcccggaccttctaagccctttgggtgctggtggtggtggtggtgagctctggtgctatagcttgcta
gtaacagtggtccttatttttctgggtgaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaacatgactccccgccgccccg
ggccccaccgcaagcattaccagccctatgccccaccagcgcacttcgcagcctatcgctccagagtgaagttcagcaggagcgcagac
gcccccggtaccagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctagacgaagagaggtagatgttttgacaagagac

```

gtggccgggaccctgagatggggggaaagccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatg
gcggaggcctacagtgagattgggatgaaaggcgagcggcggaggggcaagggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagcc
accaaggasacctacgacgcccttcacatgcaggccctgccccctgc [SEQ ID NO: 207]

В одном конкретном неограничивающем примере выделенная молекула нуклеиновой
5 кислоты содержит нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 208,
которая представлена ниже:

cagtctgtgtgacgcagccgccctcagtgtctggggccccagggcagagggtcaccatctctgactgggagcagctccaacat
cggggcaggtttgatgtactggtaccagcagcttcaggaacagccccaaactcctcatctatggttaacagcaatcgccctcaggg
gtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcactgggctccaggctgaggatgaggctgattactg
10 ccagtcctatgacagcagcctgagtggtatgtcttcggaactgggaccaaggtcacctgcttaggttctagagggtggtggtgtagcggc
ggcggcggtctggtggtggtgatccctcagatggcccaggtccagctggtacagtctggggctgaggtgaagaagcctggggcct
cagtgaaggtctctgcaaggcttctgatacaccttcaccgactactatgactgggtgcgacaggccccctggacaacggcttgagt
gatgggatggatcaaccctaacagtgtggtggcacaactatgcacagaagtttcaggacaggatcaccgtgaccaggggacacctccagca
acacaggctacatggagctgaccaggctgagatctgacgacagccgtgtattactgtgcgcgctctccgactctggtgtctggataaa
15 tggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctcagcggccgcaattgaagttatgtatcctcctctacctagacaatgagaagagcaatgg
aaccattatccatgtgaaagggaacacctttgtccaagtccctatttccggaccttcaagccctttgggtgctggtggtggtggtgga
gtcctggcttctatagcttctagtaacagtggcctttattatttctgggtgaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtactacatga
acatgactccccggcggcccccggcccaccgcaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgacgctatcgctccagagt
aagttcagcagggagcgcagacgccccgcgtaccagcaggggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggag
20 tacgatgttttgacaagagacgtggccggaccctgagatggggggaaagccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatg
aactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggatgaaaggcgagcggcggagggggcaaggggcacgatggccttt
accagggtctcagtacagccaccaaggacacctacgacgcccttcacatgcaggccctgccccctgc [SEQ ID NO: 208]

В одном конкретном неограничивающем примере выделенная молекула нуклеиновой
25 кислоты содержит нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 209,
которая представлена ниже:

tcctatgagctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatgtcttgttctggaaccagctccaacatcg
gaagtcactctgtaactgtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatctataactaataatcagcggccctcaggggtccc
tgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtggcctccagctgaggatgaggctgattactgtgcagc
atgggatggcagcctgaatggtctggtattcggcggagggaccaagctgaccgtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcg
30 gcggtctggtggtggtgatccctcagatggccgaggtgcagctggtgcagcttgaggcagaggtgaaaaagccggggagtctct
gaagatcctgtgaagggtctgatacagctttaccagctactggatcggtggtgcgccagatggcgggaaaggcctggagtggat
ggggatcatctactggtgactctgataccagatacagcccgtcctccaaggccacgtcaccatctcagctgacaagtccatcagcactg
cctacctcagtgagcagcctgaaggcctcggacaccgcatgtattactgtgcgcgctactctggttcttcgataactggggtcaaggt
actctgtgaccgtctcctcagcggccgcaattgaagttatgtatcctcctctacctagacaatgagaagagcaatggaaccattatccat
35 gtgaaagggaacacctttgtccaagtccctatttcccgaccttcaagccctttgggtgctggtggtggtggtggtgagtcctggcttct
atagcttctagtaacagtggcctttattatttctgggtgaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtactacatgaacatgactcccc
ggcggccggggccaccgcaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgacgctatcgctccagagtgaagttcagcagg
agcgcagacgccccgcgtaccagcaggggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgtttgg
acaagagacgtggccggaccctgagatggggggaaagccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaa
40 gataagatggcggaggcctacagtgagattgggatgaaaggcgagcggcggagggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctc
agtacagccaccaaggacacctacgacgcccttcacatgcaggccctgccccctgc [SEQ ID NO: 209]

В одном конкретном неограничивающем примере выделенная молекула нуклеиновой
кислоты содержит нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 229,
которая представлена ниже:

45 CCTTCTCTAGGCGCCCCCATATGGCCATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCCGC
CCSTTGTAACCTTCCCTGACCCTGA

CATGACAAGAGTTACTAACAGCCCCTCTCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTCTAC
TTAGTCCAGCACGAAGTCTGGAGAC

tcaggttggttttgagacagagtctttcacttagcttggAATTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGA
 CTGGGAAA
 ACCCTGGCGTTACCCAACCTTAATCGCCTTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTG
 GCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACC
 5 GATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGT
 ATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGG
 TATTTACACCCGCATATGGTGCCTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAG
 TTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAA
 CACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACA
 10 AGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGC
 ATGTGTCAGAGGTTTTACCCGTCATCACCGAAACGCGCGATGACGAAAGGGCCT
 CGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTA
 ATGTCATGATAATAATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGT
 GCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTT
 15 TTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGC
 TTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAG
 TATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTTCGGGCATTTTGCCT
 TCCTGTTTTTGTCTACCCAGAAA
 CGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACA
 20 TCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAG
 ATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAG
 TTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATC
 CCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTGCGCCGCATACACTATTCTCAGAAT
 GACTTGGTTGAGTACTACCAGTCA
 25 CAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCA
 TAACCATGAGTGATAAACAACGCGGCC
 AACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACA
 ACATGGGGGATCATGTAACCTCGCCT
 TGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACAC
 30 CACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAA
 CGTTGCGCAAACCTATTAACCTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATT
 AATAGACTGGATGGAGGCGGATAAA
 GTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAA
 ATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTC
 35 TCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTT
 ATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAA
 CTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGC
 ATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTAC
 TCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACCTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGT
 40 GAAGATCCTTTTTGATAATCTCAT
 GACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAA
 AAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATC
 CTTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGC
 GGTGGTTTGTGTTGCCGGATCAAGAG
 45 CTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACCTGGCTTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATA
 CTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTT
 AGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATC
 CTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTG

GCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGG
CGCAGCGGTTCGGGCTGAACGGGGGGT
TCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTA
CAGCGTGAGCATTGAGAAAGCGCCAC
5 GCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAA
CAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAG
GGGGAAACGCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCTGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGA
GCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCA
GGGGGGCGGAGCCTATGGAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTG
10 GCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACAT
GTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGT
GAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCC
GAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATA
CGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGG
15 CCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGT
GAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTA
GCTCACTCATTAGGCACCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGT
GTGGAATTGTGAGCGGATAACAAT
TTCACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTTTGCTCTTAGGAGTT
20 TCCTAATACATCCCAAACCTCAAATA
TATAAAGCATTGACTTGTTCTATGCCCTAGGGGGCGGGGGGAAGCTAAGCCAG
CTTTTTTAAACATTTAAAATGTTAAT
TCCATTTTAAATGCACAGATGTTTTTATTTTATAAAGGGTTTCAATGTGCATGAATG
CTGCAATATTCCTGTTACCAAAGC
25 TAGTATAAATAAAAATAGATAAACGTGGAAATTACTTAGAGTTTCTGTCATTAAC
GTTTCCTTCCTCAGTTGACAACATA
AATGCGCTGCTGAGCAAGCCAGTTTGCATCTGTCAGGATCAATTTCCATTATGC
CAGTCATATTAATTAAGTCAATT
AGTTGATTTTTATTTTTGACATATACATGTGAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTT
30 GGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCA
TTTTGCAAGGCATGGAAAATACATAACTGAGAATAGAAAAGTTCAGATCAAGG
TCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATA
TGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAG
AACAGATGGAACAGCTGAATATGGGC
35 CAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAG
ATGGTCCCCAGATGCGGTCCAGCCCT
CAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAAT
GACCCTGTGCCTTATTTGAACTAAC
CAATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTTCGCGCGCTTATGCTCCCCGAGCTCAATAAA
40 AGAGCCCACAACCCCTCACTCGGG
GCGCCAGTCTCCGATTGACTGAGTCGCCCCGGGTACCCGTGTATCCAATAAACCC
TCTTGCAGTTGCATCCGACTTGTGG
TCTCGCTGTTCCCTGGGAGGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGG
GTCTTTTCAATTTGGGGGCTCGTCCGG
45 GATCGGGAGACCCCTGCCAGGGACCACCGACCCACCACCGGGAGGTAAGCTGG
CCAGCAACTTATCTGTGTCTGTCCGA
TTGTCTAGTGTCTATGACTGATTTTATGCGCCTGCGTCCGGTACTAGTTAGCTAACT
AGCTCTGTATCTGGCGGACCCGTG

GTGGA ACTGACGAGTTCGGAACACCCGGCCGCAACCCTGGGAGACGTCCCAGGG
 ACTTCGGGGGGCCGTTTTTGTGGCCCG
 ACCTGAGTCCTAAAATCCCGATCGTTTAGGACTCTTTGGTGCACCCCCCTTAGAG
 GAGGGATATGTGGTTCTGGTAGGAG
 5 ACGAGA ACCTAAAACAGTTCCCGCCTCCGTCTGAATTTTTGCTTTCGGTTTGGA
 CCGAAGCCGCGCCGCGCGTCTTGTC
 TGCTGCAGCATCGTTCTGTGTTGTCTCTGTCTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAA
 AATATGGGCCCGGGCTAGACTGT
 TACCACTCCCTTAAGTTTGACCTTAGGTC ACTGGAAAGATGTCGAGCGGATCGCT
 10 CACAACCAGTCGGTAGATGTCAAGA
 AGAGACGTTGGGTTACCTTCTGCTCTGCAGAATGGCCAACCTTTAACGTCGGATG
 GCCGCGAGACGGCACCTTTAACCGA
 GACCTCATCACCCAGGTTAAGATCAAGGTCTTTTCACCTGGCCCCGCATGGACACC
 CAGACCAGGTCCCCTACATCGTGAC
 15 CTGGGAAGCCTTGGCTTTTGACCCCCCTCCCTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCCTA
 AGCCTCCGCTCCTCTTCCTCCAT
 CCGCCCCGTCTCTCCCCCTTGAACCTCCTCGTTCGACCCCGCCTCGATCCTCCCTT
 TATCCAGCCCTCACT [SEQ ID NO: 229]

В одном конкретном неограничивающем примере выделенная молекула нуклеиновой
 20 кислоты содержит нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 230,
 которая представлена ниже:

GGCCCTCTAGGCGCCCCCATATGGCCATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCCG
 CCCTTGTA AACTTCCCTGACCCTGA
 CATGACAAGAGTTACTAACAGCCCCTCTCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTCTAC
 25 TTAGTCCAGCACGAAGTCTGGAGAC
 CTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACA ACTGGACCGACCGGTGCCGCCACCATGGA
 AACCGACACCCTGCTGCTGTGGGTGC
 TGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGA tctatgagctgactcagccaccctcagcgtctgggacccc
 cgggcagagg
 30 gtcaccatgtcttcttctggaaccagctccaacatcggaagtcaactctgtaaactgtaccagcagctcccaggaacggc
 ccccaactcctcatctataactaataatcagcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacct
 cagcctccctggccatcagtgccctccagctctgaggatgaggtgattattactgtgcagcatgggatggcagcctgaat
 ggtctggtattcggcggaggaccagctgaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctgg
 tgggtggtggtaccctcagatggccaggtgcagctggtgcagctctggagcagaggtgaaaagcccggggagctctcga
 35 agatcctctgaagggttctggatacagctttaccagctactggatcggctgggtgcgccagatgcccgggaaaggcctg
 gagtggatgggatcatctatctggtgactctgataccagatacagccgtcctccaaggccacgtaccatctcagc
 tgacaagtccatcagcactgcctacctgagtgagcagcctgaaggcctcggacaccgccatgtattactgtgcgcgt
 actctggttcttcgataactggggtaaggtactctggtgaccgtctcctcagcggccgcaccaccacgacgccagcg
 ccgagaccaccaaccccggcggccacgatcgcgtcagcccctgtccctgcgccagaggcgtgccggccagcggcggg
 40 gggcgcagtgcacacgagggggctgacttcgctgtgatctacatctgggcgccctggccgggacttgggggtcc
 ttctctgtcactggttatcccttactgcaacaacggggcagaaagaagctcctgtatataattcaacaaccattt
 atgagaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgattccagaagaagaaggaggatgtgaact
 gagagtgaagttcagcaggagcgcagagccccgcgtaccagcaggccagaaccagctctataacgagctcaatctag
 gacgaagagaggagtacgatgttttgacaagagacgtggccgggaccctgagatggggggaaagccgagaaggaagaac
 45 cctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggagcctacagtgagattgggatgaaaggcagcgc
 ccggagggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacacctacgacgcccttcacatgc
 aggccttccccctgctaacagccactcaggatccggattagccaatttgttaagacaggatatcagtggtccagg
 ctctagttttgactcaacaatcaccagctgaagcctatagagtacgagccatagataaaaataaaagattttatttagt

ctccagaaaaaggggggaatgaaagacccacctgtaggttggcaagctagcttaagtaacgccatttgcaggcatg
 gaaaaatacataactgagaatagagaagttcagatcaaggtcaggaacagatggaacagctgaatatgggccaacagga
 tatctgtggtaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggaacagctgaatatgggccaacaggatatct
 gtggaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggtccccagatgcggtccagccctcagcagtttctaga
 5 gaacatcagatgtttcaggggtgccccaggacctgaaatgacctgtgccttattgaaactaaccaatcagttcgctt
 ctcgcttctgttcgcgcttctgctccccgagctcaataaaagagcccacaacccctcactcggggcgccagctcctccg
 attgactgagtcgccccgggtaccctgtatccaataaacctcttgcagttgcatccgacttgggtctcgtgttctt
 gggagggtctcctctgagtgattgactaccctcagcgggggtcttccacacatgcagcatgtatcaaaattaatttgg
 tttttcttaagtatttacattaatgcccatagtacttaaagttacattggcttcttgaataaacatggagattc
 10 agaatgtgtcataaatatttcaatttaagatagtatctccattggcttctacttttcttttttttttcttct
 ctgtcttccatttgttgttgttgttgttgttgttgttgttgttggtaatttttttaagatcctacac
 tatagttcaagctagactattagctactctgtaaccaggggtaccttgaagtcagggtagcctgtgttttagccttc
 ccacatctaagattacaggtatgagctatcattttggatattgattgattgattgattgatgtgtgtgtgtgtgattg
 tgtttgtgtgtgactgtgaaaatgtgtgtatgggtgtgtggaatgtgtgtatgtatgtgtgtgtgagtggtgtgtg
 15 tgtgtgtgtgcagtggtgtgtgtgactgtgtctatgtgtatgactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtg
 tgtgtgtgtgtgtgaaaaaatattctatggtagtgagagccaacgctccggctcaggtgtcaggttggttttgaga
 cagagctttcacttagcttggAATTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAAC
 CCTGGCGTTACCCAAC
 TTAATCGCCTTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGC
 20 CCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAG
 TTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATC
 TGTGCGGTATTTACACCCGCATATG
 GTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACAC
 CCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCT
 25 GACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGG
 GAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCA
 CCGTCATCACCGAAACGCGCGATGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTA
 TAGGTTAATGTCATGATAATAATGG
 TTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTG
 30 TTTATTTTTCTAAATACATTCAAAT
 ATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAA
 GGAAGAGTATGAGTATTCAACATTT
 CCGTGTGCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTCCTTCTGTTTTTTGCTCACCC
 AGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAG
 35 ATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACA
 GCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGC
 CCCGAAGAAGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGG
 TATTATCCCGTATTGACGCCGGCA
 AGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCA
 40 CCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGG
 ATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACA
 CTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACG
 ATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTA
 ACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGA
 45 GCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAAT
 GGCAACAACGTTGCGCAAATAA
 CTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATAAAGACTGGATGGAGGC
 GGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTG

CGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGC
 GTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGC
 ACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGT
 CAGGCAACTATGGATGAACGAAATA
 5 GACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCA
 AGTTTACTCATATACTTTAGATT
 GATTTAAACTTCATTTTTAATTTAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAA
 TCTCATGACCAAATCCCTTAACG
 TGAGTTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCT
 10 TGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAA
 TCTGCTGCTTGCAAACAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTGTTGCCGGA
 TCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCG
 AAGGTAAGTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGC
 CGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAA
 15 CTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTG
 CCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTA
 CCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTTCGGGCTGAA
 CGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGC
 TTGGAGCGAACGACCTACACCGAAGTACCTACAGCGTGAGCATTGAGAA
 20 AGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAA
 GGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGG
 AGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATC
 TTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGC
 TCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGG
 25 AAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGC
 TCACATGTTCTTTCCTGCGTTATC
 CCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGC
 CGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCG
 AGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCG
 30 CGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGC
 TGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAAT
 GTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACC
 CCAGGCTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGAT
 AACAATTTACACAGGAAACAGCT
 35 ATGACCATGATTACGCCAAGCTTTGCTCTTAGGAGTTTCCTAATACATCCCAAAC
 TCAAATATATAAAGCATTGACTTG
 TTCTATGCCCTAGGGGGCGGGGGGAAGCTAAGCCAGCTTTTTTTAACATTTAAAA
 TGTTAATTCCATTTTAAATGCACAG
 ATGTTTTTATTTTATAAGGGTTTCAATGTGCATGAATGCTGCAATATTCCTGTTAC
 40 CAAAGCTAGTATAAATAAAAATAG
 ATAAACGTGGAAATTACTTAGAGTTTCTGTCATTAACGTTTCCTTCCTCAGTTGAC
 AACATAAATGCGCTGCTGAGCAAG
 CCAGTTTGCATCTGTCAGGATCAATTTCCATTATGCCAGTCATATTAATTACTAG
 TCAATTAGTTGATTTTTATTTTTG
 45 ACATATACATGTGAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGT
 AACGCCATTTTGCAAGGCATGGAAA
 AATACATAACTGAGAATAGAAAAGTTCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACA
 GCTGAATATGGGCCAAACAGGATATC

TGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGCTGA
 ATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGG
 TAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGT
 CCAGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAAC
 5 CATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTG
 AACTAACCAATCAGTTCGCTTCTCG
 CTTCTGTTTCGCGCGCTTATGCTCCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCCACAACCCCTC
 ACTCGGGGCGCCAGTCCCTCCGATTG
 ACTGAGTCGCCCCGGGTACCCGTGTATCCAATAAACCCCTCTTGCAGTTGCATCCGA
 10 CTTGTGGTCTCGCTGTTCCCTTGGGA
 GGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGGTCTTTCATTTGGGGGCT
 CGTCCGGGATCGGGAGACCCCTGCC
 CAGGGACCACCGACCCACCACCGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAACTTATCTGTGT
 CTGTCCGATTGTCTAGTGTCTATGAC
 15 TGATTTTATGCGCCTGCGTCGGTACTAGTTAGCTAACTAGCTCTGTATCTGGCGGA
 CCCGTGGTGGAACTGACGAGTTCG
 GAACACCCGGCCGCAACCCTGGGAGACGTCCCAGGGACTTCGGGGGCGCTTTTT
 GTGGCCCGACCTGAGTCCTAAAATCC
 CGATCGTTTAGGACTCTTTGGTGCACCCCCCTTAGAGGAGGGATATGTGGTTCTG
 20 GTAGGAGACGAGAACCTAAAACAGT
 TCCCGCCTCCGTCTGAATTTTTGCTTTCGGTTTGGGACCGAAGCCGCGCCGCGCGT
 CTTGTCTGCTGCAGCATCGTTCTG
 TGTTGTCTCTGTCTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAAAATATGGGCCCGGGCTA
 GACTGTTACCACTCCCTTAAGTTT
 25 GACCTTAGGTCACTGGAAAGATGTGCGAGCGGATCGCTCACAACCAGTCGGTAGA
 TGTCAGAAGAGACGTTGGGTTACCT
 TCTGCTCTGCAGAATGGCCAACCTTTAACGTCGGATGGCCGCGAGACGGCACCTT
 TAACCGAGACCTCATCACCCAGGTT
 AAGATCAAGGTCTTTTACCTGGCCCCGCATGGACACCCAGACCAGGTCCCCTACA
 30 TCGTGACCTGGGAAGCCTTGGCTTT
 TGACCCCCCTCCCTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCCTAAGCCTCCGCCTCCTCTTC
 CTCCATCCGCCCCGTCTCTCCCC
 TTGAACCTCCTCGTTCGACCCCGCCTCGATCCTCCCTTTATCCAGCCCTCACT [*SEQ*
ID NO: 230]

35 В одном конкретном неограничивающем примере выделенная молекула нуклеиновой
 кислоты содержит нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 231,
 которая представлена ниже:

CCTTCTCTAGGCGCCCCCATATGGCCATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCCGC
 CCCTTGTAACCTTCCCTGACCCTGA
 40 CATGACAAGAGTTACTAACAGCCCCTCTCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTCTAC
 TTAGTCCAGCACGAAGTCTGGAGAC
 CTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACAACCTGGACCGACCGGTGCCGCCACCATGGA
 AACCGACACCCTGCTGCTGTGGGTGC
 TGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGACAGGCTGTGCTGACTCAGCCACCCTC
 45 AGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGG
 GTCACCATCTCTTGTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAATTACGTATTCT
 GGTACCAGCAGCTCCCAGGAACGGC
 CCCCAAACTCCTCATCTATAGTAATAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGA

TTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCT
CAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTACTG
TGCAGCATGGGATGACAGCCTGAGT
GCCTCTTATGTTTTTCGGAACCTGGGACCAAGGTCACCGTCCTAGGTTCTAGAGGTG
5 GTGGTGGTAGCGGCGGCGGGCTC
TGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCT
GAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGG
TGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTG
GGTGCACAGGCCCTGGACAAGGG
10 CTTGAGTGGATGGGAAGGATCATCCCTATCCTTGGTACAGCAAACCTACGCACAGA
AGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTAC
CGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA
GGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGC
GCTCTGGTTACGGTTCCTACCGTTGGGAAGATTCTTGGGGTCAAGGTACTCTGGT
15 GACCGTCTCCTCAGCggccgaccc
accacgacgccagcggcgaccaccaacccccggcgcccacgatcgcgtcgcagcccctgtccctgcgcccagaggcgtg
ccggccagcggcgggggggcgcagtgcacacaggggggctggaactcgcctgtgatatctacatctggcgccccctggccg
ggacttgtgggctcctctcctgtcactggttatcaccctttactgcaacaacggggcagaaagaagctcctgtatata
ttcaaacaccatttatgagaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgattccagaagaagaaga
20 aggaggatgtgaactgagagtgaagttcagcaggagcgcagagccccgcgtaccagcagggccagaaccagctctata
acgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgtttggacaagagacgtggccgggaccctgagatggggggaaag
ccgagaaggaagaacctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggccctacagtgagattgg
gatgaaagggcagcggcgaggggcaaggggacgatggcctttaccaggggtcctcagtagcaccaccaaggacacctacg
acgcccttcacatgcaggccctgccccctcgtaacagccactcgaggatccggattagtccaattgttaagacagga
25 tatcagtgtccaggctctagtttgactcaacaatatcaccagctgaagcctatagagtacgagccatagataaaataa
aagattttatttagtctccagaaaaaggggggaatgaaagacccccacctgtaggtttggcaagctagcttaagtaacgcc
atthtcaaggcatggaaaaatacataactgagaatagagaagttcagatcaaggtcaggaacagatggaacagctgaat
atgggccaacaggatctgtgtaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggaacagctgaatggg
ccaacaggatctgtgtaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggtccccagatgcggtccagccc
30 tcagcagttctagagaacctcagatgtttccagggtgccccaggacctgaaatgacctgtgcttatttgaactaa
ccaatcagttcgtctcgtttctgttcgcgcgcttctgctccccagctcaataaaagagcccacaacctcactcgg
ggcgccagctcctcgattgactgagtcggcggtaccctgtatccaataaacctcttgcagttgcacccgactgtg
gtctcgtgttcttgggagggtctcctctgagtgattgactaccctcagcgggggtcttcacacatgcagcatgtat
caaaattaatttggttttttcttaagtatttacataaatggccatagtacttaagttacattggcttccctgaaat
35 aaacatggagtattcagaatgtgcataaatatttctaatttaagatagatccattggttctacttttctttt
atthtctctctgtcctcatttgttgtgtgtttgtttgtttgtttgtttgtttgtttgtttgtttggtttggttaattht
ttaagatcctacactatagtcaagctagactattagctactctgtaaccagggtgacctgaaagtatgggtagcct
gctgttttagccttccacatcaagattacaggtatgagctatcattttggatattgattgattgattgattgatgt
gtgtgtgtgaltgtttgtgtgtgactgtgaaaatgtgtgtatgggtgtgtgtaagtgtgtatgtatgtgtgt
40 gtgtgagtgtgtgtgtgtgtgtgcatgtgtgtgtgtgactgtgtctatgtgtatgactgtgtgtgtgtgtgtgt
gt
ggttggttttgagacagagcttcttacttagcttgAATTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACT
GGGAAAACC
CTGGCGTTACCCAACCTTAATCGCCTTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCG
45 TAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGAT
CGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATT
TTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTAT
TTCACACCGCATATGGTGCCTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTA

AGCCAGCCCCGACACCCGCCAACAC
 CCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGC
 TGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATG
 TGTGAGAGGTTTTACCGTCATCACCGAAACGCGCGATGACGAAAGGGCCTCGTG
 5 ATACGCCTATTTTTATAGGTTAATG
 TCATGATAATAATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCG
 CGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTC
 TAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTC
 AATAATATTGAAAAGGAAGAGTAT
 10 GAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTCCTTCC
 TGTTTTTGCTCACCCAGAAACGC
 TGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTACATCG
 AACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATC
 CTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAAGTTCCTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTC
 15 TGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCG
 TATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGAC
 TTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAG
 AAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAA
 CCATGAGTGATAACACTGCGGCCAAC
 20 TTA CT TCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACA
 TGGGGGATCATGTA ACTCGCCTTGA
 TCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCAC
 GATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGT
 TCGCCAA ACTATTA ACTGGCGA ACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAAT
 25 A GACTGGATGGAGGCGGATAAAGTT
 GCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTTATTGCTGATAAAT
 CTGGAGCCGTTGAGCGTGGGTCTCG
 CGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATC
 TACACGACGGGGAGTCAGGCAACTA
 30 TGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATT
 GGTA ACTGT CAGACCAAGTTTACTCA
 TATACTTTTAGATTGATTTAAA ACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAA
 GATCCTTTTTGATAATCTCATGAC
 CAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAG
 35 ATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTT
 TTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAACCACCGCTACCAGCGGT
 GGTTTGGTTGCCGGATCAAGAGCTA
 CCAACTCTTTTTCCGAAGGTA ACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTG
 TCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGG
 40 CCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTG
 TTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCG
 ATAAGTCGTGCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCA
 GCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCG
 TGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAG
 45 CGTGAGCATTGAGAAAGCGCCACGCT
 TCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAG
 GAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGG
 GAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGT

CGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGG
 GGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCT
 TTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTT
 CTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAG
 5 CTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAA
 CGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGC
 AAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCG
 ATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAG
 CGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCT
 10 CACTCATTAGGCACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTG
 GAATTGTGAGCGGATAACAATTC
 ACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTTTGCTCTTAGGAGTTTCC
 TAATACATCCCAAACCTCAAATATAT
 AAAGCATTGACTTGTTCTATGCCCTAGGGGGCGGGGGGAAGCTAAGCCAGCTTT
 15 TTTTAAACATTTAAAATGTTAATTCC
 ATTTTAAATGCACAGATGTTTTTATTTTCATAAGGGTTTCAATGTGCATGAATGCTG
 CAATATTCCTGTTACCAAAGCTAG
 TATAAATAAAAATAGATAAACGTGGAAATTACTTAGAGTTTCTGTCATTAACGTT
 TCCTTCCTCAGTTGACAACATAAAT
 20 GCGCTGCTGAGCAAGCCAGTTTGCATCTGTCAGGATCAATTTCCATTATGCCAG
 TCATATTAATTACTAGTCAATTAGT
 TGATTTTTATTTTTGACATATACATGTGAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGC
 AAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTT
 TGCAAGGCATGGAAAAATACATAACTGAGAATAGAAAAGTTCAGATCAAGGTCA
 25 GGAACAGATGGAACAGCTGAATATGG
 GCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAAC
 AGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAA
 ACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATG
 GTCCCCAGATGCGGTCCAGCCCTCAG
 30 CAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGAC
 CCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAA
 TCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTTCGCGCGCTTATGCTCCCCGAGCTCAATAAAAGA
 GCCACAACCCCTCACTCGGGGCG
 CCAGTCCTCCGATTGACTGAGTCGCCCGGGTACCCGTGTATCCAATAAACCCCTCT
 35 TGCAGTTGCATCCGACTTGTGGTCT
 CGCTGTTCCCTGGGAGGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGGTC
 TTTCAATTTGGGGGCTCGTCCGGGAT
 CGGGAGACCCCTGCCAGGGACCACCGACCCACCACCGGGAGGTAAGCTGGCCA
 GCAACTTATCTGTGTCTGTCCGATTG
 40 TCTAGTGTCTATGACTGATTTTATGCGCCTGCGTCCGGTACTAGTTAGCTAACTAGC
 TCTGTATCTGGCGGACCCGTGGTG
 GAACTGACGAGTTCGGAACACCCGGCCGCAACCCTGGGAGACGTCCCAGGGACT
 TCGGGGGCCGTTTTTTGTGGCCCGACC
 TGAGTCCTAAAATCCCGATCGTTTAGGACTCTTTGGTGCACCCCCCTTAGAGGAG
 45 GGATATGTGGTTCTGGTAGGAGACG
 AGAACCTAAAACAGTTCCCGCCTCCGTCTGAATTTTTGCTTTCGGTTTGGGACCG
 AAGCCGCGCCGCGCGTCTTGTCTGC
 TGCAGCATCGTTCTGTGTGTCTGTCTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAAAA

TATGGGCCCGGGCTAGACTGTTAC

CACTCCCTTAAGTTTGACCTTAGGTCCTGGAAAGATGTCGAGCGGATCGCTCAC
AACCAGTCGGTAGATGTCAAGAAGA

5 GACGTTGGGTTACCTTCTGCTCTGCAGAATGGCCAACCTTTAACGTCGGATGGCC
GCGAGACGGCACCTTTAACCGAGAC

CTCATCACCCAGGTTAAGATCAAGGTCTTTTCACCTGGCCCCGCATGGACACCCAG
ACCAGGTCCCCTACATCGTGACCTG

GGAAGCCTTGGCTTTTGACCCCCCTCCCTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCCTAAG
CCTCCGCCTCCTCTTCCTCCATCCG

10 CCCCCTCTCTCCCCCTTGAACCTCCTCGTTCGACCCCGCCTCGATCCTCCCTTTAT
CCAGCCCTCACT [SEQ ID NO: 231]

В одном конкретном неограничивающем примере выделенная молекула нуклеиновой кислоты содержит нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 232, которая представлена ниже:

15 CCTTCTTAGGCGCCCCCATATGGCCATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCCGC
CCCTTGTAACCTTCCCTGACCCTGA

CATGACAAGAGTTACTAACAGCCCCTCTCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTCTAC
TTAGTCCAGCACGAAGTCTGGAGAC

20 CTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACAACCTGGACCGACCGGTGCCGCCACCATGGA
AACCGACACCCTGCTGCTGTGGGTGC

TGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGAcagtctgtctgacgagccgcccctcagtgtctggggcccc
agggcagagg

gtcaccatctctgactgggagcagctccaacatcggggcaggtttgatgtactggtaccagcagcttcaggaac
agccccaaactcctcatctatggtaacagcaatcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctgga

25 cctcagcctcctggccatcactgggctccaggtgaggatgaggctgattactgcccagctctatgacagcagcctg
agtggttatgtctcggaaactgggaccaaggtcaccgtcctaggtctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctc

tgggtggtggtgatccctcgagatggcccaggtccagctggtacagctctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcag
tgaaggtctcctgcaaggctctggatacacctcaccgactactatgcaactgggtgacagggcccctggacaacgg

30 cttgagtggatgggatgatcaaccctaacagtgggtggcacaactatgcacagaagttcaggacaggtaccctgac
cagggacacctccagcaacacaggctacatggagctgaccaggtgagatctgacgacagggcctgtattactgtgcg

gctctccgtactctggtgttctggataaatggggcctcaaggtactctggtgaccgtctcctcagcggcgcaccaccacg
acgccagcggcgcgaccaccaaccccgcccccacgatcgcctcgcagcccctgtccctgcgccagagggcgtgccggcc

agcggcggggggcgcagtgacacagagggggctggacttcgctgtgatctacatctgggcgccctggccgggactt
gtggggctcctctcctgctcactggttaccctttactgcaacaacggggcagaaagaagctcctgtatatattcaaa

35 caaccattatgagaccagtacaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaaggagg
atgtgaactgagagtgaagttcagcaggagcgcagagccccccgctaccagcagggccagaaccagctctataacgagc

tcaatctagacgaagagaggatgacgatgtttggacaagagacgtggccgggaccctgagatggggggaaagccgaga
aggaagaacctcaggaagcctgtacaatgaactgcagaagataagatggcggagcctacagtgagattgggatgaa

aggcgagcggcggaggggcaaggggcacgatggcctttaccaggtctcagtacagccaccaaggacacctacgagccc
ttacatgcagggcctgccccctcgtaacagccactcagagatccggattagccaatttgttaagacaggatcag

40 tggccaggtctagttttgactcaacaataaccagctgaagcctatagagtacgacctagataaaaataaagatt
ttatttagtccagaaaaaggggggaatgaaagacccacctgtaggttggcaagctagcttaagtaacgccattttg

caaggcatgaaaaatacataactgagaatagagaagttcagatcaaggtcaggaacagatggaacagctgaatatggccaac
caaacaggatctgtgtaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggaacagctgaatatggccaac

45 aggatctctgtgtaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggtcccagatcgggtccagccctcagca
gtttctagagaacctcagatgtttccaggggtcccccaaggacctgaaatgacctgtgccttatttgaactaaccaatc

agttcgttctcgttctgttcgctcctctgctccccgagctcaataaaagagcccacaacccctcactcggggcgcc
agtctccgattgactgagtcgcccgggtaccctgtatccaataaacctcttgcagttgcatccgactgtgtgtctcg

ctgttccttgggaggggtcctctgagtgattgactaccgctcagcgggggtctttcacacatgcagcatgtatcaaaat
 taatttggttttttcttaagtafttacattaatggccatagacttaaaagttacattggcttccctgaaataaacat
 ggagattcagaatgtgtcataaataatttctaatttaagatagtatccattggctttctactttttctttat
 ttttgcctctgtctccatttgttgttgttgttgttgttgttgttggttggttggttaatttttttaag
 5 atcctacactatagtcaagctagactattagctactctgtaaccagggtgaccttgaagtcattggtagcctgctgtt
 ttagccttcccacatctaagattacaggtatgagctatcatttttgatattgattgattgattgattgatgtgtgtgt
 gtgtgattgtttgtgtgtgtgactgtgaaaatgtgtgtatgggtgtgtgtgaatgtgtgtatgtatgtgtgtgtga
 gtgtgtgtgtgtgtgtgtcatgtgtgtgtgtgactgtgtctatgtgtatgactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt
 gtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgaaaaaatattctatgtagtgagagccaacgctccggctcaggtgtcaggttgg
 10 ttttgagacagagtttctttagcttggAATTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGG
 AAAACCCTGGCG
 TTACCCAACCTTAATCGCCTTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAG
 CGAAGAGGCCCGCACCCGATCGCCCT
 TCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCC
 15 TTACGCATCTGTGCGGTATTTTACA
 CCGCATATGGTGCCTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAG
 CCCCACACCCGCCAACACCCGCTG
 ACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGAC
 CGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAG
 20 AGGTTTTACCGTCATCACCGAAACGCGCGATGACGAAAGGGCCTCGTGATACG
 CCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGA
 TAATAATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAAC
 CCCTATTTGTTTATTTTCTAAATA
 CATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAAT
 25 ATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTAT
 TCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCTTTTTTTCGGGCATTTTGCCTTCCTGTTTT
 TGCTACCCAGAAACGCTGGTGA
 AAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTACATCGAACTGG
 ATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAG
 30 AGTTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATG
 TGCGCGGTATTATCCCGTATTGA
 CGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTT
 GAGTACTCACAGTACAGAAAAGC
 ATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGA
 35 GTGATAAACAAGTGCAGGCAACTTACTT
 CTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGG
 GATCATGTAACCTCGCCTTGATCGTTG
 GGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAACGACGAGCGTGACACCACGATGCC
 TGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCA
 40 AACTATTAAGTGGCAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTG
 GATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGA
 CCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTTATTGCTGATAAATCTGGAGC
 CGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTAT
 CATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACG
 45 ACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATG
 AACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAAC
 TGTCAGACCAAGTTTACTCATATATA
 CTTTAGATTGATTTAAACTTCATTTTTAATTTAAAGGATCTAGGTGAAGATCCT

TTTTGATAATCTCATGACCAAAAT
 CCCTTAACGTGAGTTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAA
 GGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTC
 TGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTG
 5 TTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACT
 CTTTTTCCGAAGGTAAGTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTC
 TAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCA
 CTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAG
 TGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGT
 10 CGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGT
 CGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACA
 CAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAG
 CATTGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGA
 AGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGC
 15 GCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACG
 CCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTT
 TTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGG
 AGCCTATGGAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCT
 GCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCC
 20 TCGGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATA
 CCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCG
 AGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCG
 CCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCAT
 TAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAAC
 25 GCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCA
 TTAGGCACCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTG
 TGAGCGGATAACAATTTACACAG
 GAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTTTGCTCTTAGGAGTTTCCTAATAC
 ATCCCAAACCTCAAATATATAAAGCA
 30 TTTGACTTGTTCTATGCCCTAGGGGGCGGGGGGAAGCTAAGCCAGCTTTTTTTTAA
 CATTAAAATGTTAATTCCATTTTA
 AATGCACAGATGTTTTTATTTTCATAAAGGTTTCAATGTGCATGAATGCTGCAATA
 TTCCTGTTACCAAAGCTAGTATAAA
 TAAAAATAGATAAACGTGGAAATTACTTAGAGTTTCTGTCATTAACGTTTCCTTC
 35 CTCAGTTGACAACATAAATGCGCTG
 CTGAGCAAGCCAGTTTGCATCTGTCAGGATCAATTTCCATTATGCCAGTCATAT
 TAATTAAGTCAATTAGTTGATTT
 TTATTTTTGACATATACATGTGAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCT
 AGCTTAAGTAACGCCATTTTGCAAG
 40 GCATGGAAAATACATAACTGAGAATAGAAAAGTTCAGATCAAGGTCAGGAACA
 GATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAA
 CAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGG
 AACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGA
 TATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCA
 45 GATGCGGTCCAGCCCTCAGCAGTTT
 CTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTG
 CCTTATTTGAACTAACCAATCAGTT
 CGCTTCTCGCTTCTGTTTCGCGCGCTTATGCTCCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCCA

CAACCCCTCACTCGGGGCGCCAGTC
 CTCCGATTGACTGAGTCGCCCGGGTACCCGTGTATCCAATAAACCCCTCTTGCAGT
 TGCATCCGACTTGTGGTCTCGCTGT
 TCCTTGGGAGGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGGTCTTTCAT
 5 TTGGGGGCTCGTCCGGGATCGGGAG
 ACCCCTGCCAGGGACCACCGACCCACCACCGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAACT
 TATCTGTGTCTGTCCGATTGTCTAGT
 GTCTATGACTGATTTTATGCGCCTGCGTCGGTACTAGTTAGCTAACTAGCTCTGTA
 TCTGGCGGACCCGTGGTGGAACTG
 10 ACGAGTTCGGAACACCCGGCCGCAACCCTGGGAGACGTCCCAGGGACTTCGGGG
 GCCGTTTTTGTGGCCCGACCTGAGTC
 CTAAAATCCCGATCGTTTAGGACTCTTTGGTGCACCCCCCTTAGAGGAGGGATAT
 GTGGTTCTGGTAGGAGACGAGAACC
 TAAAACAGTTCCTCGCCTCCGTCTGAATTTTTGCTTTCGGTTTGGGACCGAAGCCG
 15 CGCCGCGCGTCTTGTCTGCTGCAGC
 ATCGTTCTGTGTTGTCTCTGTCTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAAAATATGGG
 CCCGGGCTAGACTGTTACCACTCC
 CTTAAGTTTGACCTTAGGTCACTGGAAAGATGTCGAGCGGATCGCTCACAACCAG
 TCGGTAGATGTCAAGAAGAGACGTT
 20 GGGTTACCTTCTGCTCTGCAGAATGGCCAACCTTTAACGTCGGATGGCCGCGAGA
 CGGCACCTTTAACCGAGACCTCATC
 ACCCAGGTTAAGATCAAGGTCTTTTCACCTGGCCCGCATGGACACCCAGACCAGG
 TCCCCTACATCGTGACCTGGGAAGC
 CTTGGCTTTTGACCCCCCTCCCTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCCTAAGCCTCCGC
 25 CTCCTTTCCTCCATCCGCCCCGT
 CTCTCCCCCTTGAACCTCCTCGTTCGACCCCGCCTCGATCCTCCCTTTATCCAGCC
 CTCACT [SEQ ID NO: 232]

В одном конкретном неограничивающем примере выделенная молекула нуклеиновой
 кислоты содержит нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 233,
 30 которая представлена ниже:

CCTTCTCTAGGCGCCCCCATATGGCCATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCCGC
 CCCTTGTAACCTTCCCTGACCCTGA
 CATGACAAGAGTTACTAACAGCCCCTCTCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTCTAC
 TTAGTCCAGCACGAAGTCTGGAGAC
 35 CTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACAACCTGGACCGACCGGTGCCGCCACCATGGA
 AACCGACACCCTGCTGCTGTGGGTGC
 TGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGAcaatctgccctgactcagcctgacctccgtgtctgcgtctcctg
 gacagtcg
 atgccatctctgactggaaccagcagtgacgttggttggtatcaacagcaccaggcaaaagcccccactcatgat
 40 ttatgaggacagtaagcggccctcaggggttctaategcttctctggctccaagtctggcaacacggcctcctgacca
 tctctgggtccaggctgaggacgaggtgattactgagctcaatacaagaagcagcactttggtgtcgcgga
 gggaccaagctgacctgctaggtctagaggtggtggtgtagcggcgggcggtctggtggtggtgatccctcga
 gatggccgaagtgcagctggtgagctctgggctgagatgaagaagcctggggcctcactgaagctctcctcaaggctt
 ctggatacacctcatcgactactatgtatactggatgcgacaggcccctggacaagggttgagtccatgggatggatc
 45 aaccctaacagtgggtggcacaactatgcacagaagttcagggcagggtaccatgaccagggacacgtccatcagcac
 agcctacatggagctgagcaggtgagatctgacgacaccgcatgtattactgtgcgcgctcccagegtgacggttaca
 tggattactgggtcaaggtactctggtgacctctcctcagcggccgacccaccacgacgccagcggcgccgaccacca
 acccggcgcccacgatcgctgcagcccctgtcctcgcgccagaggcgtgccggccagcggcgggggcgcgagtcgca

AAGCATCTTACGGATGGCATGACAG
TAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAAACTGCGGCCAACTT
ACTTCTGACAACGATCGGAGGACCG
AAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTA ACTCGCCTTGATC
5 GTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGC
CATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTT
GCGCAA ACTATTA ACTGGCGAACTAC
T TACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGC
AGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTT
10 CCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCG
GTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGA
TGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATG
GATGAACGAAATAGACAGATCGCTG
AGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATA
15 TATACTTTAGATTGATTTAAA ACTT
CATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTTGATAATCTCATGACCAA
AATCCCTTAACGTGAGTTTTTCGTT
C CACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTT
TTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGC
20 AAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTGTTGCCGGATCAAGAGCTAC
CAACTCTTTTTCCGAAGGTA ACTGGC
TTCAGCAGAGCGCAGATACCAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCC
ACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACC
GCCTACATACTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGAT
25 AAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACT
CAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGT
GCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACG
ACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCATTGAGAAAGCGCCACGCTT
CCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTA
30 TCCGGTAAGCGGCAGGGTTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGG
GAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTG
TCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGG
GCGGAGCCTATGGAAAACGCCAGC
AACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTTGCTGGCCTTTTTGCTCACATGTTCTTT
35 CCTGCGTTATCCCCTGATTCTGT
GGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACG
ACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCG
AGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGA
TTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGG
40 TTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTC
ACTCATTAGGCACCCAGGCTTTACA
CTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCACA
CAGGAAACAGCTATGACCATGATT
ACGCCAAGCTTTGCTCTTAGGAGTTTCCTAATACATCCCAA ACTCAAATATATAA
45 AGCATTGACTTGTTCTATGCCCTA
GGGGGCGGGGGGAAGCTAAGCCAGCTTTTTTTAACATTTAAAATGTTAATTCCAT
TTTAAATGCACAGATGTTTTTATTT
CATAAGGGTTTCAATGTGCATGAATGCTGCAATATTCCTGTTACCAAAGCTAGTA

TAAATAAAAATAGATAAACGTGGAA
 ATTACTTAGAGTTTCTGTCAATTAACGTTTCCTTCCTCAGTTGACAACATAAATGCG
 CTGCTGAGCAAGCCAGTTTGCATC
 TGTCAGGATCAATTTCCCATTATGCCAGTCATATTAATTACTAGTCAATTAGTTGA
 5 TTTTTATTTTTGACATATACATGT
 GAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTTTG
 CAAGGCATGGAAAATACATAACTG
 AGAATAGAAAAGTTCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGG
 CCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAG
 10 TTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAA
 CAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCT
 GCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCAGCCCTCAGC
 AGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTT
 CCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAATC
 15 AGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTCGCG
 CGCTTATGCTCCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCCACAACCCCTCACTCGGGGCGCC
 AGTCCTCCGATTGACTGAGTCGCCC
 GGGTACCCGTGTATCCAATAAACCCCTTTGCAGTTGCATCCGACTTGTGGTCTCG
 CTGTTCCCTTGGGAGGGTCTCCTCTG
 20 AGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGGTCTTTCATTTGGGGGCTCGTCCGGGATCG
 GGAGACCCCTGCCAGGGACCACCG
 ACCCACCACCGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAACTTATCTGTGTCTGTCCGATTGTC
 TAGTGTCTATGACTGATTTTATGCG
 CCTGCGTCGGTACTAGTTAGCTAACTAGCTCTGTATCTGGCGGACCCGTGGTGGAA
 25 ACTGACGAGTTCGGAACACCCGGCC
 GCAACCCTGGGAGACGTCCCAGGGACTTCGGGGGCGGTTTTTTGTGGCCCGACCTG
 AGTCCTAAAATCCCGATCGTTTAGG
 ACTCTTTGGTGCACCCCCCTTAGAGGAGGGATATGTGGTTCTGGTAGGAGACGAG
 AACCTAAAACAGTTCCCGCCTCCGT
 30 CTGAATTTTTGCTTTCGGTTTGGGACCGAAGCCGCGCCGCGCTTGTCTGCTGC
 AGCATCGTTCTGTGTTGTCTCTGT
 CTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAAAATATGGGCCCGGGCTAGACTGTTACCA
 CTCCTTAAGTTTGACCTTAGGTCA
 CTGGAAAGATGTCGAGCGGATCGCTCACAACCAGTCGGTAGATGTCAAGAAGAG
 35 ACGTTGGGTTACCTTCTGCTCTGCAG
 AATGGCCAACCTTTAACGTCGGATGGCCGCGAGACGGCACCTTTAACCGAGACC
 TCATCACCCAGGTTAAGATCAAGGTC
 TTTTCACCTGGCCCGCATGGACACCCAGACCAGGTCCCCTACATCGTGACCTGGG
 AAGCCTTGGCTTTTGACCCCCCTCC
 40 CTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCCTAAGCCTCCGCCTCCTCTTCCCTCCATCCGCC
 CGTCTCTCCCCCTTGAACCTCCTC
 GTTCGACCCCGCCTCGATCCTCCCTTATCCAGCCCTCACT [SEQ ID NO: 233]

В одном конкретном неограничивающем примере выделенная молекула нуклеиновой
 кислоты содержит нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 234,
 45 которая представлена ниже:

atggaaaccgacacctgctgctgtgggtgctgctgctgtgggtgccaggatccacaggactgcctgtgctgactcagccacctca
 gcgctcgggacccccgggagagggtcaccatctctgttctggacgcagttccaacatcgggagtaattctgtaactggtatcgacaact
 cccaggagcggcccccactcctcatctatagtaataatcagcgccccaggggtccctgtgctgattctctggctccaagtctggcacc

последовательность SEQ ID NO: 208, кодирует ВСМА-нацеленный CAR (обозначенный ВСМА-нацеленный 28z CAR40), содержащий человеческий scFv, который содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 57, переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 58, и линкер, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69, расположенный между переменной областью тяжелой цепи и переменной областью легкой цепи, трансмембранный домен, содержащий полипептид CD28, и внутриклеточный домен, содержащий полипептид CD3ξ, содержащий *аминокислоты 52-163 из SEQ ID NO: 195*, и костимулирующую сигнальную область, содержащую полипептид CD28, при этом область CD28, содержащаяся в трансмембранном домене и костимулирующей сигнальной области, содержит аминокислоты *114-220 из SEQ ID NO: 193*.

Выделенная молекула нуклеиновой кислоты, имеющая нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 209, кодирует ВСМА-нацеленный CAR (обозначенный ВСМА-нацеленный 28z CAR24), содержащий человеческий scFv, который содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 65, переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 66, и линкер, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69, расположенный между переменной областью тяжелой цепи и переменной областью легкой цепи, трансмембранный домен, содержащий полипептид CD28, и внутриклеточный домен, содержащий полипептид CD3ξ, содержащий *аминокислоты 52-163 из SEQ ID NO: 195*, и костимулирующую сигнальную область, содержащую полипептид CD28, при этом область CD28, содержащаяся в трансмембранном домене и костимулирующей сигнальной области, содержит аминокислоты *114-220 из SEQ ID NO: 193*.

Выделенная молекула нуклеиновой кислоты, имеющая нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 234, кодирует ВСМА-нацеленный CAR (обозначенный ВСМА-нацеленный 28z CAR3), содержащий человеческий scFv, который содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 21, переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 22, и линкер, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69, расположенный между переменной областью тяжелой цепи и переменной областью легкой цепи, трансмембранный домен, содержащий полипептид CD28, и внутриклеточный домен, содержащий полипептид CD3ξ, содержащий *аминокислоты 52-163 из SEQ ID NO: 195*, и костимулирующую сигнальную область, содержащую полипептид CD28, при этом область CD28, содержащаяся в трансмембранном домене и костимулирующей сигнальной области, содержит аминокислоты *114-220 из SEQ ID NO: 193*.

Выделенная молекула нуклеиновой кислоты, имеющая нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 235, кодирует ВСМА-нацеленный CAR (обозначенный ВСМА-нацеленный 28z CAR37), содержащий человеческий scFv, который содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 61, переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 62, и линкер, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69, расположенный между переменной областью тяжелой цепи и переменной областью легкой цепи, трансмембранный домен, содержащий полипептид CD28, и внутриклеточный домен, содержащий полипептид CD3ξ, содержащий *аминокислоты 52-163 из SEQ ID NO: 195*,

и костимулирующую сигнальную область, содержащую полипептид CD28, при этом область CD28, содержащаяся в трансмембранном домене и костимулирующей сигнальной области, содержит аминокислоты 114-220 из SEQ ID NO: 193.

Выделенная молекула нуклеиновой кислоты, имеющая нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 229, кодирует ВСМА-нацеленный CAR (обозначенный ВСМА-нацеленный BBz CAR3), содержащий человеческий scFv, который содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 21, переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 22, и линкер, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69, расположенный между переменной областью тяжелой цепи и переменной областью легкой цепи, трансмембранный домен, содержащий полипептид CD8, содержащий аминокислоты 137-207 из SEQ ID NO: 226, и внутриклеточный домен, содержащий полипептид CD3ξ, содержащий аминокислоты 52-163 из SEQ ID NO: 195, и костимулирующую сигнальную область, содержащую полипептид 4-1BB, содержащий аминокислоты 214-255 из SEQ ID NO: 197. Последовательность нуклеотидов 270-1031 из SEQ ID NO: 229 кодирует человеческий scFv. Последовательность нуклеотидов 1041-1253 из SEQ ID NO: 229 кодирует полипептид CD8, содержащийся в трансмембранном домене. Последовательность нуклеотидов 1254-1379 из SEQ ID NO: 229 кодирует полипептид 4-1BB, содержащийся в внутриклеточном домене. Последовательность нуклеотидов 1380-1718 из SEQ ID NO: 229 кодирует полипептид CD3зета, содержащийся в внутриклеточном домене. Другие фрагменты SEQ ID NO: 229 приведены в таблице 19.

Таблица 19

Фрагменты	Положения в нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 229	Число нуклеотидов
Каппа sp	210..269	60
LTR	1998..2467	470
M13 прям.	3166..3182	17
AmpR промотор	3657..3761	105
AmpR	3762..4622	861
ori	4793..5381	589
Сайт связывания CAP	5669..5690	22
lac промотор	5705..5735	31
lac оператор	5743..5759	17
M13 обр.	5767..5783	17
LTR	6192..6785	594
MMLV Psi	6848..7205	358
gag (укороченный)	7270..15	417

Выделенная молекула нуклеиновой кислоты, имеющая нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 230, кодирует ВСМА-нацеленный CAR (обозначенный ВСМА-нацеленный BBz CAR24), содержащий человеческий scFv, который содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 65, переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 66, и линкер, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69, расположенный между переменной областью тяжелой цепи и переменной областью легкой цепи, трансмембранный домен, содержащий полипептид CD8, содержащий аминокислоты 137-207 из SEQ ID NO: 226, и внутриклеточный домен, содержащий полипептид CD3ξ, содержащий аминокислоты 52-163 из SEQ ID NO: 195, и костимулирующую сигнальную

область, содержащую полипептид 4-1ВВ, содержащий аминокислоты 214-255 из SEQ ID NO: 197. Последовательность нуклеотидов 270-1015 из SEQ ID NO: 230 кодирует человеческий scFv. Последовательность нуклеотидов 1023-1235 из SEQ ID NO: 230 кодирует полипептид CD8, содержащийся в трансмембранном домене.

5 Последовательность нуклеотидов 1236-1361 из SEQ ID NO: 230 кодирует полипептид 4-1ВВ, содержащийся в внутриклеточном домене. Последовательность нуклеотидов 1362-1700 из SEQ ID NO: 230 кодирует полипептид CD3дзета, содержащийся в внутриклеточном домене. Другие фрагменты SEQ ID NO: 230 приведены в таблице 20.

Таблица 20

10

Фрагменты	Положения в нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 230	Число нуклеотидов
Каппа sp	210..269	60
LTR	1980..2449	470
M13 прям.	3148..3164	17
15 AmpR промотор	3639..3743	105
AmpR	3744..4604	861
ori	4775..5363	589
Сайт связывания CAP	5651..5672	22
lac промотор	5687..5717	31
lac оператор	5725..5741	17
20 M13 обр.	5749..5765	17
LTR	6174..6767	594
MMLV Psi	6830..7187	358
gag (укороченный)	7252..15	417

Выделенная молекула нуклеиновой кислоты, имеющая нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 231, кодирует ВСМА-нацеленный CAR (обозначенный 25 ВСМА-нацеленный ВВz CAR37), содержащий человеческий scFv, который содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 61, переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 62, и линкер, имеющий 30 аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69, расположенный между переменной областью тяжелой цепи и переменной областью легкой цепи, трансмембранный домен, содержащий полипептид CD8, содержащий аминокислоты 137-207 из SEQ ID NO: 226, и внутриклеточный домен, содержащий полипептид CD3ξ, содержащий аминокислоты 52-163 из SEQ ID NO: 195, и костимулирующую сигнальную 35 область, содержащую полипептид 4-1ВВ, содержащий аминокислоты 214-255 из SEQ ID NO: 197. Последовательность нуклеотидов 270-1028 из SEQ ID NO: 231 кодирует человеческий scFv. Последовательность нуклеотидов 1038-1250 из SEQ ID NO: 231 кодирует полипептид CD8, содержащийся в трансмембранном домене.

40 Последовательность нуклеотидов 1251-1376 из SEQ ID NO: 231 кодирует полипептид 4-1ВВ, содержащийся в внутриклеточном домене. Последовательность нуклеотидов 1377-1715 из SEQ ID NO: 231 кодирует полипептид CD3дзета, содержащийся в внутриклеточном домене. Другие фрагменты SEQ ID NO: 231 приведены в таблице 21.

Таблица 21

45

Фрагменты	Положения в нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 231	Число нуклеотидов
Каппа sp	210..269	60
LTR	1995..2464	470
M13 прям.	3163..3179	17
AmpR промотор	3654..3758	105

	AmpR	3759..4619	861
	ori	4790..5378	589
	Сайт связывания CAP	5666..5687	22
	lac промотор	5702..5732	31
5	lac оператор	5740..5756	17
	M13 обр.	5764..5780	17
	LTR	6189..6782	594
	MMLV Psi	6845..7202	358
	gag (укороченный)	7267..15	417

Выделенная молекула нуклеиновой кислоты, имеющая нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 232, кодирует ВСМА-нацеленный CAR (обозначенный ВСМА-нацеленный BBz CAR40), содержащий человеческий scFv, который содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 57, вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 58, и линкер, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69, расположенный между вариабельной областью тяжелой цепи и вариабельной областью легкой цепи, трансмембранный домен, содержащий полипептид CD8, содержащий аминокислоты 137-207 из SEQ ID NO: 226, и внутриклеточный домен, содержащий полипептид CD3ξ, содержащий аминокислоты 52-163 из SEQ ID NO: 195, и костимулирующую сигнальную область, содержащую полипептид 4-1BB, содержащий аминокислоты 214-255 из SEQ ID NO: 197. Последовательность нуклеотидов 270-1024 из SEQ ID NO: 232 кодирует человеческий scFv. Последовательность нуклеотидов 1032-1244 из SEQ ID NO: 232 кодирует полипептид CD8, содержащийся в трансмембранном домене. Последовательность нуклеотидов 1245-1370 из SEQ ID NO: 232 кодирует полипептид 4-1BB, содержащийся в внутриклеточном домене. Последовательность нуклеотидов 1371-1709 из SEQ ID NO: 232 кодирует полипептид CD3дзета, содержащийся в внутриклеточном домене. Другие фрагменты SEQ ID NO: 232 приведены в таблице 22.

Таблица 22

Фрагменты	Положения в нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 232	Число нуклеотидов
Каппа sp	210..269	60
LTR	1989..2458	470
M13 прям.	3157..3173	17
AmpR промотор	3648..3752	105
AmpR	3753..4613	861
ori	4784..5372	589
Сайт связывания CAP	5660..5681	22
lac промотор	5696..5726	31
lac оператор	5734..5750	17
M13 обр.	5758..5774	17
LTR	6183..6776	594
MMLV Psi	6839..7196	358
gag (укороченный)	7261..15	417

Выделенная молекула нуклеиновой кислоты, имеющая нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 233, кодирует ВСМА-нацеленный CAR (обозначенный ВСМА-нацеленный BBz CAR54), содержащий человеческий scFv, который содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 53, вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 54, и линкер, имеющий

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69, расположенный между
 5 варьируемой областью тяжелой цепи и варьируемой областью легкой цепи,
 трансмембранный домен, содержащий полипептид CD8, содержащий аминокислоты
 137-207 из SEQ ID NO: 226, и внутриклеточный домен, содержащий полипептид CD3 ζ ,
 10 содержащий аминокислоты 52-163 из SEQ ID NO: 195, и костимулирующую сигнальную
 область, содержащую полипептид 4-1BB, содержащий аминокислоты 214-255 из SEQ
 ID NO: 197. Последовательность нуклеотидов 270-1003 из SEQ ID NO: 233 кодирует
 человеческий scFv. Последовательность нуклеотидов 1011-1223 из SEQ ID NO: 233
 кодирует полипептид CD8, содержащийся в трансмембранном домене.
 15 Последовательность нуклеотидов 1224-1349 из SEQ ID NO: 233 кодирует полипептид
 4-1BB, содержащийся в внутриклеточном домене. Последовательность нуклеотидов
 1350-1688 из SEQ ID NO: 233 кодирует полипептид CD3дзета, содержащийся в
 внутриклеточном домене. Другие фрагменты SEQ ID NO: 233 приведены в таблице 23.

Таблица 23

15

Фрагменты	Положения в нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 233	Число нуклеотидов
Каппа sp	210..269	60
LTR	1968..2437	470
M13 прям.	3136..3152	17
20 AmpR промотор	3627..3731	105
AmpR	3732..4592	861
ori	4763..5351	589
Сайт связывания CAP	5639..5660	22
lac промотор	5675..5705	31
lac оператор	5713..5729	17
25 M13 обр.	5737..5753	17
LTR	6162..6755	594
MMLV Psi	6818..7175	358
gag (укороченный)	7240..15	417

В конкретных вариантах осуществления выделенная молекула нуклеиновой кислоты
 30 кодирует функциональную часть раскрытого в настоящем документе ВСМА-нацеленного
 CAR. Используемый в настоящем документе термин «функциональная часть» означает
 любую часть, долю или фрагмент раскрытого в настоящем документе ВСМА-
 нацеленного CAR, которые сохраняют биологическую активность ВСМА-нацеленного
 CAR(исходного CAR). Например, функциональные части включают части, доли или
 35 фрагменты раскрытого в настоящем документе ВСМА-нацеленного CAR, которые
 сохраняют способность узнавать клетку-мишень, лечить заболевание, например,
 множественную миелому, в аналогичной, такой же, или даже более высокой степени,
 что и исходный CAR. В конкретных вариантах осуществления выделенная молекула
 нуклеиновой кислоты, кодирующая функциональную часть раскрытого в настоящем
 40 документе ВСМА-нацеленного CAR, может кодировать белок, содержащий, например,
 примерно 10%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%,
 90% и 95%, или более, исходного CAR.

В фазе I одного клинического испытания (NCT02215967), проводимого Национальным
 институтом рака (NCI), были использованы Т-клетки, трансдуцированные анти-ВСМА
 45 CAR, для лечения множественной миеломы^{33,34}. Анти-ВСМА CAR, используемый в
 клиническом испытании, проводимом NCI, содержит мышинный scFv, связывающийся
 с ВСМА человека. Использование мышинового антитела или мышинового scFv для лечения
 людей может приводить к иммунологическому ответу, направленному против мышинового

антитела (НАМА), что может быть опасным для жизни. В отличие от клинического испытания NCI, в конкретных вариантах осуществления раскрытый в настоящем документе ВСМА-нацеленный CAR содержит человеческий scFv и, таким образом, риск иммуногенности намного снижается по сравнению с CAR, содержащими мышинные антитела (смотри Maus *et al.*, Cancer Immunol Res (2003); 1(1): 26-31), где сообщается, что потенциальная иммуногенность CAR, полученных из мышинных антител, может быть небезопасной для мРНК CAR).

III. Иммунореактивные клетки

Настоящее изобретение относится к иммунореактивным клеткам, экспрессирующим CAR, который содержит внеклеточный антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный домен, при этом внеклеточный антигенсвязывающий домен специфически связывается с ВСМА (например, ВСМА человека), как описано выше. Иммунореактивные клетки могут быть трансдуцированы раскрытым в настоящем документе CAR, вследствие чего клетки экспрессируют CAR. Настоящее изобретение также относится к способам применения таких клеток для лечения опухоли, например, множественной миеломы (ММ). Иммунореактивные клетки по настоящему изобретению могут представлять собой клетки лимфоидной линии. Клетки лимфоидной линии, включающие В, Т-клетки и клетки-естественные киллеры (NK), обеспечивают продуцирование антител, регуляцию клеточной иммунной системы, обнаружение чужеродных агентов в крови, обнаружение клеток, чужеродных для хозяина, и тому подобное. Неограничивающие примеры иммунореактивных клеток лимфоидной линии включают Т-клетки, клетки-естественные киллеры (NK), цитотоксические Т-лимфоциты (CTL), регуляторные Т-клетки, эмбриональные стволовые клетки и плюрипотентные стволовые клетки (например, те, из которых могут дифференцироваться лимфоидные клетки). Т-клетки могут представлять собой лимфоциты, которые созревают в тимусе и несут основную ответственность за клеточно-опосредованный иммунитет. Т-клетки являются частью адаптивной иммунной системы. Т-клетки по настоящему изобретению могут быть Т-клетками любого типа, включая, но без ограничения, Т-хелперные клетки, цитотоксические Т-клетки, Т-клетки памяти (включая центральные Т-клетки памяти, Т-клетки памяти, подобные стволовым клеткам (или подобные стволовым клеткам Т-клетки памяти), и два типа эффекторных Т-клеток памяти: например, T_{EM} клетки и T_{EMRA} клетки), регуляторные Т-клетки (также известные как супрессорные Т-клетки), Т-клетки - естественные киллеры, связанные со слизистой оболочкой инвариантные Т-клетки и $\gamma\delta$ -Т-клетки. В конкретных вариантах осуществления CAR-экспрессирующие Т-клетки экспрессируют Foxp3, что необходимо для достижения и поддержания фенотипа регуляторных Т-клеток. Клетки-естественные киллеры (NK) могут представлять собой лимфоциты, являющиеся частью клеточно-опосредованного иммунитета и действующие в рамках врожденного иммунного ответа. NK-клетки не нуждаются в предварительной активации для оказания своего цитотоксического действия на клетки-мишени. Цитотоксические Т-клетки (CTL или Т-клетки-киллеры) относятся к подгруппе Т-лимфоцитов, способных вызывать гибель инфицированных соматических или опухолевых клеток.

Иммунореактивные клетки по настоящему изобретению могут экспрессировать внеклеточный антигенсвязывающий домен (например, человеческий scFv, Fab, который, необязательно, является сшитым, или F(ab)₂), который специфически связывается с ВСМА (например, ВСМА человека), для лечения множественной миеломы. Такие иммунореактивные клетки можно вводить субъекту (например, субъекту-человеку),

который нуждается в этом, для лечения множественной миеломы. В конкретных вариантах осуществления иммунореактивная клетка представляет собой Т-клетку. Т-клетка может представлять собой CD4⁺ Т-клетку или CD8⁺ Т-клетку. В конкретных вариантах осуществления Т-клетка представляет собой CD4⁺ Т-клетку. В конкретных вариантах осуществления Т-клетка представляет собой CD8⁺ Т-клетку.

Раскрытая в настоящем документе иммунореактивная клетка может быть дополнительно трансдуцирована по меньшей мере одним костимулирующим лигандом, вследствие чего иммунореактивная клетка совместно экспрессирует или индуцируется для совместной экспрессии ВСМА-нацеленного CAR и по меньшей мере одного костимулирующего лиганда. Взаимодействие между ВСМА-нацеленным CAR и по меньшей мере одним костимулирующим лигандом обеспечивает не специфичный для антигена сигнал, важный для полной активации иммунореактивной клетки (например, Т-клетки). Костимулирующие лиганды включают, но не ограничиваются ими, лиганды-представители суперсемейства факторов некроза опухолей (TNF) и суперсемейства иммуноглобулинов (Ig). TNF представляет собой цитокин, который вовлечен в системное воспаление и стимулирует реакции острой фазы. Его основная роль заключается в регуляции иммунных клеток. Представители суперсемейства TNF имеют целый ряд общих свойств. Большинство представителей суперсемейства TNF синтезируются как трансмембранные белки II типа (внеклеточный С-конец), содержащие короткий цитоплазматический сегмент и относительно длинную внеклеточную область. Представители суперсемейства TNF включают, но не ограничиваются ими, фактор роста нервов (NGF), CD40L (CD40L)/CD154, CD137L/4-1BBL, TNF- α , CD134L/OX40L/CD252, CD27L/CD70, Fas-лиганд (FasL), CD30L/CD153, фактор некроза опухолей-бета (TNF β)/лимфотоксин-альфа (LT α), лимфотоксин-бета (LT β), CD257/фактор активации В-клеток (BAFF)/Blys/THANK/Tall-1, глюкокортикоид-индуцируемый лиганд рецептора TNF (GITRL) и TNF-родственный апоптоз-индуцирующий лиганд (TRAIL), LIGHT (TNFSF14). Суперсемейство иммуноглобулинов (Ig) представляет собой большую группу белков клеточной поверхности и растворимых белков, которые вовлечены в процессы узнавания, связывания или адгезии клеток. Эти белки имеют общие структурные свойства с иммуноглобулинами - они имеют домен иммуноглобулинов (складку). Лиганды суперсемейства иммуноглобулинов включают, но не ограничиваются ими, CD80 и CD86, оба лиганда для CD28, PD-L1/(B7-H1), который является лигандом для PD-1. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один костимулирующий лиганд выбирают из группы, состоящей из 4-1BBL, CD80, CD86, CD70, OX40L, CD48, TNFRSF14, PD-L1, а также их сочетаний. В конкретных вариантах осуществления иммунореактивная клетка трансдуцирована одним костимулирующим лигандом, который представляет собой 4-1BBL. В конкретных вариантах осуществления иммунореактивная клетка трансдуцирована двумя костимулирующими лигандами, которые представляют собой 4-1BBL и CD80. CAR, трансдуцированные по меньшей мере одним костимулирующим лигандом, описаны в патенте США № 8389282, полное содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки.

Кроме того, раскрытая в настоящем документе иммунореактивная клетка может быть дополнительно трансдуцирована по меньшей мере одним цитокином, вследствие чего иммунореактивная клетка секретирует по меньшей мере один цитокин, а также экспрессирует ВСМА-нацеленный CAR. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один цитокин выбирают из группы, состоящей из IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-11, IL-12, IL-15, IL-17 и IL-21. В конкретных вариантах осуществления цитокин

представляет собой IL-12.

5 ВСМА-специфичные или ВСМА-нацеленные человеческие лимфоциты могут быть использованы в качестве периферических донорских лимфоцитов, например, таких, которые раскрыты в Sadelain, M., *et al.* 2003 Nat Rev Cancer 3: 35-45 (где описаны периферические донорские лимфоциты, генетически модифицированные для экспрессии CAR), в Morgan, R.A., *et al.* 2006 Science 314: 126-129 (где описаны периферические донорские лимфоциты, генетически модифицированные для экспрессии полноразмерного узнающего опухолевый антиген Т-клеточного рецепторного комплекса, содержащего α и β гетеродимер), в Panelli, M.C., *et al.* 2000 J Immunol 164: 495-504; Panelli, M.C., *et al.* 10 2000 J Immunol 164: 4382-4392 (где описаны культуры лимфоцитов, полученные из инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TILs) в биопсиях опухолей), и в Dupont, J., *et al.* 2005 Cancer Res 65: 5417-5427; Papanicolaou, G.A., *et al.* 2003 Blood 102: 2498-2505 (где описаны селективно размноженные *in vitro* антигенспецифические лейкоциты периферической крови и использование искусственных антигенпредставляющих клеток (ААРС) или активированных дендритных клеток). Иммунореактивные клетки (например, Т-клетки) могут быть аутологичными, не аутологичными (например, аллогенными) или полученными *in vitro* из генетически модифицированных предшественников или стволовых клеток.

15 В конкретных вариантах осуществления раскрытая в настоящем документе иммунореактивная клетка (например, Т-клетка) экспрессирует от примерно 1 до примерно 4, от примерно 2 до примерно 4, от примерно 3 до примерно 4, от примерно 1 до примерно 2, от примерно 1 до примерно 3 или от примерно 2 до примерно 3 копий/клетку вектора для раскрытого в настоящем документе ВСМА-нацеленного CAR.

20 Неочищенным источником CTL может быть любой известный в данной области источник, такой как костный мозг, источник эмбриональных, неонатальных или взрослых, либо других гемопоэтических клеток, например, эмбриональная печень, периферическая кровь или пуповинная кровь. Для разделения клеток можно использовать различные методы. Например, методы отрицательной селекции позволяют исходно удалять клетки, не являющиеся CTL. Моноклональные антитела особенно 30 полезны для идентификации маркеров, ассоциированных с конкретными клеточными линиями дифференцировки и/или стадиями дифференцировки, как для положительной, так и для отрицательной селекции.

Большая часть терминально дифференцированных клеток может быть изначально удалена относительно грубым методом разделения. Например, сначала можно 35 использовать разделение с помощью магнитных гранул для удаления большого числа ненужных клеток. Предпочтительно, по меньшей мере примерно 80%, как правило, по меньшей мере 70% всех гемопоэтических клеток будут удалены до выделения клеток.

40 Методы разделения включают, но не ограничиваются ими, центрифугирование в градиенте плотности; розеткообразование; связывание с частицами, изменяющими плотность клеток; магнитное разделение с помощью покрытых антителом магнитных гранул; аффинную хроматографию; цитотоксические средства, связанные с, или используемые в сочетании с mAb, включая, но без ограничения, комплемент и цитотоксины; а также пэннинг с помощью антител, закрепленных на твердой матрице, например, планшете, чипе; элютриацию или любой другой подходящий метод.

45 Методы разделения и анализа включают, но не ограничиваются ими, проточную цитометрию различной степени сложности, например, с использованием нескольких цветовых каналов, каналов для детекции низкоуглового и широкоуглового светорассеяния, импеденсных каналов.

Можно отбирать клетки среди мертвых клеток, используя красители, связывающиеся с мертвыми клетками, такие как пропидия иодид (PI). Предпочтительно, клетки собирают в среду, содержащую 2% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС) или 0,2% бычьего сывороточного альбумина (БСА), или любую другую подходящую, предпочтительно стерильную, изотоническую среду.

IV. Векторы

Генетическую модификацию иммунореактивных клеток (например, Т-клеток, СТЛ-клеток, НК-клеток) можно осуществлять, трансдуцируя по существу гомогенную композицию клеток рекомбинантным ДНК- или РНК-конструктом. Вектор может представлять собой ретровирусный вектор (например, гамма-ретровирусный), который используют для введения ДНК- или РНК-конструкта в геном клетки-хозяина. Например, полинуклеотид, кодирующий ВСМА-нацеленный CAR, может быть клонирован в ретровирусный вектор, и экспрессия может управляться с его эндогенного промотора, с ретровирусного длинного концевой повтора или с альтернативного внутреннего промотора.

Также можно использовать невирусные векторы или РНК. Можно использовать случайную хромосомную интеграцию или направленную интеграцию (например, с использованием нуклеазы, подобных активатору транскрипции эффекторных нуклеаз (TALEN), нуклеаз «цинковых пальцев» (ZFN) и/или коротких палиндромных повторов, регулярно расположенных группами (CRISPR)), или трансгенную экспрессию (например, с использованием природной или химически модифицированной РНК).

Для начальной генетической модификации клеток с целью получения клеток, экспрессирующих ВСМА-нацеленный CAR, как правило, для трансдукции используют ретровирусный вектор, однако можно использовать любую другую подходящую вирусную или невирусную систему доставки. Для последующей генетической модификации клеток с целью получения клеток, содержащих антигенпредставляющий комплекс, содержащий по меньшей мере два костимулирующих лиганда, ретровирусный перенос генов (трансдукция) также является эффективным. Также подходящими являются сочетания ретровирусного вектора и соответствующей упаковывающей линии клеток, при этом капсидные белки будут играть функциональную роль при инфицировании клеток человека. Известны различные амфотропные продуцирующие вирусы линии клеток, включая, но без ограничения, PA12 (Miller, *et al.* (1985) *Mol. Cell. Biol.* 5: 431-437); PA317 (Miller, *et al.* (1986) *Mol. Cell. Biol.* 6: 2895-2902) и CRIP (Danos, *et al.* (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85: 6460-6464). Не амфотропные частицы также являются подходящими, например, частицы, псевдотипированные с оболочкой VSVG, RD114 или GALV, а также любые другие известные в данной области.

Возможные методы трансдукции также включают прямое совместное культивирование клеток с клетками-продуцентами, например, методом, описанным в Bregni, *et al.* (1992) *Blood* 80: 1418-1422, либо культивирование только с вирусным супернатантом или с концентрированными маточными растворами вектора с добавлением или без добавления соответствующих факторов роста и поликатионов, например, методом, описанным в Xu, *et al.* (1994) *Exp. Nemat.* 22: 223-230; и Hughes, *et al.* (1992) *J. Clin. Invest.* 89: 1817.

Трансдуцирующие вирусные векторы можно использовать для экспрессии костимулирующего лиганда (например, 4-1BBL и IL-12) в иммунореактивной клетке. Предпочтительно, выбранный вектор характеризуется высокой эффективностью инфицирования, а также стабильной интеграцией и экспрессией (смотри, например, Cayouette *et al.*, *Human Gene Therapy* 8: 423-430, 1997; Kido *et al.*, *Current Eye Research* 15:

833-844, 1996; Bloomer *et al.*, Journal of Virology 71: 6641-6649, 1997; Naldini *et al.*, Science 272: 263-267, 1996; и Miyoshi *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 94: 10319, 1997). Другие вирусные векторы, которые можно использовать, включают, например, аденовирусные, лентивирусные и аденоассоциированные вирусные векторы, вирус осповакцины, вирус бычьей папилломы или вирус герпеса, например, вирус Эпштейна-Барр (также смотри, например, векторы, описанные в Miller, Human Gene Therapy 15-14, 1990; Friedman, Science 244: 1275-1281, 1989; Eglitis *et al.*, BioTechniques 6: 608-614, 1988; Tolstoshev *et al.*, Current Opinion in Biotechnology 1: 55-61, 1990; Sharp, The Lancet 337: 1277-1278, 1991; Cornetta *et al.*, Nucleic Acid Research and Molecular Biology 36: 311-322, 1987; Anderson, Science 226: 401-409, 1984; Moen, Blood Cells 17: 407-416, 1991; Miller *et al.*, Biotechnology 7: 980-990, 1989; Le Gal La Salle *et al.*, Science 259: 988-990, 1993; и Johnson, Chest 107: 77S-83S, 1995). Ретровирусные векторы особенно хорошо разработаны и их используют в клинической практике (Rosenberg *et al.*, N. Engl. J. Med 323: 370, 1990; Anderson *et al.*, патент США № 5399346).

15 В конкретных неограничивающих вариантах осуществления вектор, экспрессирующий раскрытый в настоящем документе ВСМА-нацеленный CAR, представляет собой ретровирусный вектор, например, ретровирусный вектор 293 galv9.

Для экспрессии белка в клетке также можно использовать подходы не на основе вирусов. Например, молекулу нуклеиновой кислоты можно вводить в клетку с помощью 20 липофекции (Feigner *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 84: 7413, 1987; Ono *et al.*, Neuroscience Letters 17: 259, 1990; Brigham *et al.*, Am. J. Med. Sci. 298: 278, 1989; Staubinger *et al.*, Methods in Enzymology 101: 512, 1983), асиалооросомукоида-полилизина (Wu *et al.*, Journal of Biological Chemistry 263: 14621, 1988; Wu *et al.*, Journal of Biological Chemistry 264: 16985, 1989) или путем микроинъекции в хирургических условиях (Wolff *et al.*, Science 247: 1465, 25 1990). Другие не вирусные методы переноса генов включают трансфекцию *in vitro* с использованием фосфата кальция, ДЭАЭ-декстрана, электропорацию и слияние протопластов. Липосомы также могут быть потенциально полезными для доставки ДНК в клетку. Трансплантацию нормальных генов в пораженные ткани субъекта также можно осуществлять путем переноса нормальной нуклеиновой кислоты в 30 культивируемые клетки *ex vivo* (например, аутологичные или гетерологичные первичные клетки или их потомство), после чего клетки (или их потомство) инъецируют в целевую ткань или инъецируют системно. Рекомбинантные рецепторы также можно создавать или получать с использованием транспозаз или направленных нуклеаз (например, нуклеаз «цинковые пальцы», мегануклеаз или TALE нуклеаз). Временную экспрессию 35 можно получать за счет введения РНК методом электропорации.

Экспрессия кДНК для использования в методах полинуклеотидной терапии может управляться с любого подходящего промотора (например, промоторов цитомегаловируса (CMV) человека, обезьяньего вируса 40 (SV40) или металлотioneина) и регулироваться любым подходящим регуляторным элементом или интроном 40 млекопитающих (например, структурой энхансер/промотор/интрон фактора элонгации 1 α). Например, при необходимости, для управления экспрессией нуклеиновой кислоты можно использовать энхансеры, которые, как известно, предпочтительно управляют экспрессией гена в клетках определенного типа. Используемые энхансеры могут включать, без ограничения, те, которые охарактеризованы как энхансеры, специфичные 45 для ткани или типа клеток. Альтернативно, если геномный клон используют в качестве терапевтического конструкта, регуляция может быть опосредована когнатными регуляторными последовательностями или, в случае необходимости, регуляторными последовательностями, полученными из гетерологичного источника, в том числе,

любым из промоторов или регуляторных элементов, описанных выше.

Полученные клетки можно выращивать в условиях, сходных с условиями для не модифицированных клеток, при этом модифицированные клетки можно размножать и использовать для разных целей.

5 V. Полипептиды, аналоги и полинуклеотиды

Настоящее изобретение также относится к внеклеточным антигенсвязывающим доменам, которые специфически связываются с ВСМА (например, ВСМА человека) (например, scFv (например, человеческий scFv), Fab или (Fab)₂), полипептидам CD3 ζ , CD8, CD28 и так далее, или их фрагментам, а также полинуклеотидам, кодирующим их, которые модифицированы способами, приводящими к усилению их 10 противоопухолевой активности при экспрессии в иммунореактивной клетке. Настоящее изобретение относится к способам оптимизации аминокислотной последовательности или нуклеотидной последовательности за счет внесения изменений в последовательность. Такие изменения могут включать определенные мутации, делеции, вставки или 15 посттрансляционные модификации. Настоящее изобретение также относится к аналогам любого природного полипептида по настоящему изобретению. Аналоги могут отличаться от природного полипептида по настоящему изобретению за счет различий в аминокислотной последовательности, за счет посттрансляционных модификаций или и того, и другого. Аналоги по настоящему изобретению, как правило, могут иметь по 20 меньшей мере примерно 85%, примерно 90%, примерно 91%, примерно 92%, примерно 93%, примерно 94%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98%, примерно 99% или более идентичности со всей или с частью природной аминокислотной последовательности по настоящему изобретению. Длина сравниваемых 25 последовательностей составляет по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100 или более аминокислотных остатков. Опять-таки, в иллюстративном подходе для определения степени идентичности можно использовать программу BLAST, с показателем вероятности от e^{-3} до e^{-100} , указывающим на близкородственную последовательность. Модификации включают *in vivo* и *in vitro* химическую дериватизацию полипептидов, 30 например, ацелирование, карбоксилирование, фосфорилирование или гликозилирование; такие модификации могут происходить во время синтеза или процессинга полипептида, или после обработки выделенными модифицирующими ферментами. Аналоги также могут отличаться от природных полипептидов по настоящему изобретению за счет изменений в первичной последовательности. Сюда 35 относятся генетические варианты, как природные, так и индуцированные (например, возникающие в результате случайного мутагенеза при облучении или воздействии этанметилсульфата, или в результате сайт-направленного мутагенеза, описанного в Sambrook, Fritsch and Maniatis, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2-е издание), CSH Press, 1989, или Ausubel *et al.*, выше). Также включены циклизированные пептиды, молекулы и аналоги, которые содержат остатки, отличные от L-аминокислот, например, D-аминокислоты, либо неприродные или синтетические аминокислоты, например, бета (β) или гамма (γ) аминокислоты. 40

Помимо полноразмерных полипептидов, настоящее изобретение также относится к фрагментам любого из полипептидов или пептидных доменов по настоящему 45 изобретению. Фрагмент может содержать по меньшей мере 5, 10, 13 или 15 аминокислот. В конкретных вариантах осуществления фрагмент содержит по меньшей мере 20 смежных аминокислот, по меньшей мере 30 смежных аминокислот или по меньшей мере 50 смежных аминокислот. В конкретных вариантах осуществления фрагмент содержит по меньшей мере 60-80, 100, 200, 300 или более смежных аминокислот.

Фрагменты по настоящему изобретению могут быть получены методами, известными специалистам в данной области, или могут образовываться в результате обычного процессинга белка (например, удаления аминокислот из образующегося полипептида, которые не нужны для биологической активности, или удаления аминокислот в результате альтернативного сплайсинга мРНК или в результате альтернативного процессинга белка).

Небелковые аналоги имеют химическую структуру, разработанную для имитации функциональной активности белка по изобретению. Такие аналоги вводят способами по настоящему изобретению. Такие аналоги могут превосходить по физиологической активности исходный полипептид. Способы конструирования аналогов хорошо известны в данной области, и синтез аналогов можно выполнять такими способами, модифицируя химические структуры таким образом, что полученные аналоги превосходят по анти-неопластической активности исходный полипептид при экспрессии в иммунореактивной клетке. Такие химические модификации включают, но не ограничиваются ими, замещение альтернативных R-групп и варьирование степени насыщенности определенных атомов углерода эталонного полипептида. Белковые аналоги могут быть относительно устойчивы к деградации *in vivo*, результатом чего является более длительный терапевтический эффект после введения. Анализы для измерения функциональной активности включают, но не ограничиваются ими, те, которые описаны в разделе «Примеры», ниже.

В соответствии с настоящим изобретением, полинуклеотиды, кодирующие внеклеточный антигенсвязывающий домен, который специфически связывается с ВСМА (например, ВСМА человека) (например, scFv (например, человеческий scFv), Fab или (Fab)₂), CD3 ζ , CD8, CD28, могут быть модифицированы за счет оптимизации кодонов. Оптимизация кодонов может изменять как природные, так и рекомбинантные последовательности генов, для достижения максимально возможных уровней продуктивности в любой конкретной системе экспрессии. Факторы, играющие роль на разных стадиях экспрессии белка, включают адаптируемость кодонов, структуру мРНК и различные *cis*-элементы в транскрипции и трансляции. Можно использовать любые подходящие методы или технологии оптимизации кодонов, известные специалистам в данной области, для модификации полинуклеотидов по настоящему изобретению, включая, но без ограничения, OPTIMUMGENE™, Encog оптимизацию и Blue Heron.

VI. Введение

ВСМА-нацеленные CAR и экспрессирующие их иммунореактивные клетки по настоящему изобретению можно предоставлять системно или непосредственно субъекту для лечения или предотвращения неоплазии. В конкретных вариантах осуществления ВСМА-нацеленные CAR и экспрессирующие их иммунореактивные клетки напрямую инъецируют в интересующий орган (например, орган, затронутый неоплазией). Альтернативно или дополнительно, ВСМА-нацеленные CAR и экспрессирующие их иммунореактивные клетки вводят опосредованно в интересующий орган, например, путем введения в систему циркуляции (например, сосудистую сеть опухоли). Средства для экспансии и дифференциации с целью увеличения продуцирования Т-клеток *in vitro* или *in vivo* могут быть предоставлены до, в процессе или после введения клеток и композиций.

ВСМА-нацеленные CAR и экспрессирующие их иммунореактивные клетки по настоящему изобретению можно вводить в любом физиологически приемлемом носителе, обычно внутрисосудистым введением, хотя их также можно вводить в кость или другой удобный участок тела, где клетки могут найти подходящее место для

регенерации и дифференциации (например, тимус). Как правило, можно вводить по меньшей мере 1×10^5 клеток, в конечном итоге доводя количество до 1×10^{10} или более. Клеточная популяция, содержащая иммунореактивные клетки, экспрессирующие ВСМА-нацеленный CAR, может представлять собой очищенную популяцию клеток.

5 Специалисты в данной области могут с легкостью определять процентную долю иммунореактивных клеток в клеточной популяции с использованием различных хорошо известных методов, таких как активированная флуоресценцией сортировка клеток (FACS). Степень чистоты клеточных популяций, содержащих генетически модифицированные иммунореактивные клетки, экспрессирующие ВСМА-специфичный
10 CAR, может составлять от примерно 50% до примерно 55%, от примерно 55% до примерно 60%, от примерно 65% до примерно 70%, от примерно 70% до примерно 75%, от примерно 75% до примерно 80%, от примерно 80% до примерно 85%, от примерно 85% до примерно 90%, от примерно 90% до примерно 95% или от примерно 95 до примерно 100%. Дозы могут с легкостью корректировать специалисты в данной области
15 (например, при меньшей степени чистоты может потребоваться более высокая доза). Иммунореактивные клетки можно вводить путем инъекции, с помощью катетера или тому подобным образом. При необходимости, можно дополнительно включать факторы, в том числе, но без ограничения, интерлейкины, например, IL-2, IL-3, IL-6, IL-11, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21, а также другие интерлейкины, колониестимулирующий факторы, такие как G-, M- и GM-CSF, интерфероны, например, γ -интерферон.

Композиции по настоящему изобретению включают фармацевтические композиции, содержащие иммунореактивные клетки, экспрессирующие ВСМА-нацеленный CAR, и фармацевтически приемлемый носитель. Введение может быть аутологичным или не аутологичным. Например, иммунореактивные клетки, экспрессирующие ВСМА-
25 нацеленный CAR, и содержащие их композиции можно получать от одного субъекта, и вводить тому же субъекту или другому совместимому субъекту. Полученные из периферической крови Т-клетки по настоящему изобретению или их потомство (например, полученное *in vivo*, *ex vivo* или *in vitro*) можно вводить локальной инъекцией, включая введение с помощью катетера, системной инъекцией, локализованной
30 инъекцией, внутривенной инъекцией или парентеральным путем введения. Вводимая фармацевтическая композиция по настоящему изобретению (например, фармацевтическая композиция, содержащая иммунореактивные клетки, экспрессирующие ВСМА-нацеленный CAR), может быть сформулирована в виде инъекционной стандартной дозы (раствора, суспензии, эмульсии).

35 VII. Препараты

Иммунореактивные клетки, экспрессирующие ВСМА-нацеленный CAR, и содержащие их композиции по настоящему изобретению можно предоставлять в виде стерильных жидких препаратов, например, изотонических водных растворов, суспензий, эмульсий, дисперсий или вязких композиций, которые могут быть забуферены для достижения
40 выбранного значения pH. Жидкие препараты, как правило, изготавливать легче, чем гели, другие вязкие композиции и твердые композиции. Кроме того, жидкие композиции удобнее вводить, особенно путем инъекции. Вязкие композиции, с другой стороны, могут быть сформулированы в пределах соответствующего диапазона вязкости для обеспечения более длительного контакта с определенными тканями. Жидкие или вязкие
45 композиции могут содержать носители, которые могут представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащие, например, воду, солевой раствор, фосфатно-солевой буфер, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и тому подобное), а также их подходящие смеси.

Стерильные инъекционные растворы могут быть получены путем включения композиций, содержащих иммунореактивные клетки, экспрессирующие ВСМА-нацеленный CAR, по настоящему изобретению в необходимое количество соответствующего растворителя с разными количествами других ингредиентов, по мере необходимости. Такие композиции могут находиться в смеси с соответствующим носителем, разбавителем или эксципиентом, таким как стерильная вода, физиологический солевой раствор, глюкоза, декстроза или тому подобное. Композиции также могут быть лиофилизированными. Композиции могут содержать вспомогательные вещества, такие как увлажняющие, диспергирующие средства или эмульгаторы (например, метилцеллюлоза), буферные реагенты для поддержания pH, гелеобразующие или повышающие вязкость добавки, консерванты, ароматизаторы, красители и тому подобное, в зависимости от пути введения и желательного препарата. Для получения соответствующих препаратов без излишнего экспериментирования можно руководствоваться стандартными литературными источниками, такими как «REMMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCE», 17-е издание, 1985, содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки.

Можно вносить различные добавки, которые повышают стабильность и стерильность композиций, включая противомикробные консерванты, антиоксиданты, хелатирующие агенты и буферы. Предотвращать действие микроорганизмов можно с помощью различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабенон, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты и тому подобного. Продолжительной абсорбции инъекционной фармацевтической формы можно добиваться за счет использования замедляющих абсорбцию средств, например, моностеарата алюминия и желатина. Однако в соответствии с настоящим изобретением, любые используемые растворители, разбавители или добавки должны быть совместимыми с иммунореактивными клетками, экспрессирующими ВСМА-нацеленный CAR по настоящему изобретению.

Композиции могут быть изотоническими, то есть, они могут иметь такое же осмотическое давление, как у крови и слезной жидкости. Желательной изотоничности композиций по настоящему изобретению можно добиваться с помощью хлорида натрия или других фармацевтически приемлемых средств, таких как декстроза, борная кислота, натрия тартрат, пропиленгликоль или другие неорганические или органические растворенные вещества. Хлорид натрия является особенно предпочтительным для буферов, содержащих ионы натрия.

Вязкость композиций, при необходимости, можно поддерживать на желательном уровне с помощью фармацевтически приемлемого загустителя. Можно использовать метилцеллюлозу, поскольку она является легко доступной, недорогой и простой в обращении. Другие подходящие загустители включают, например, ксантановую камедь, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, карбомер и тому подобное. Концентрация загустителя может зависеть от выбранного средства. Важным моментом является использование такого количества, которое позволит достичь желательной вязкости. Очевидно, что выбор соответствующих носителей и других добавок будет зависеть от конкретного пути введения и характера конкретной лекарственной формы, например, жидкой лекарственной формы (например, если композиция будет сформулирована в виде раствора, суспензии, геля или другой жидкой формы, такой как форма с замедленным высвобождением или заполненная жидкостью форма).

Специалисты в данной области понимают, что выбранные компоненты композиций должны быть химически инертными и не влиять на жизнеспособность или эффективность

иммунореактивных клеток, описанных в настоящем документе. Это не будет являться проблемой для специалистов в области химии и фармацевтики, или проблем можно будет с легкостью избежать, обращаясь к стандартным руководствам или проводя простые эксперименты (без излишнего экспериментирования) на основании настоящего документа и приведенных в нем литературных источников.

Одним из соображений при терапевтическом применении иммунореактивных клеток по настоящему изобретению является количество клеток, необходимое для достижения оптимального эффекта. Количество вводимых клеток будет варьироваться для субъектов, получающих лечение. В конкретных вариантах осуществления субъекту вводят от примерно 10^4 до примерно 10^{10} , от примерно 10^5 до примерно 10^9 или от примерно 10^6 до примерно 10^8 иммунореактивных клеток по настоящему изобретению. Более эффективные клетки можно вводить даже в меньших количествах. В некоторых вариантах осуществления субъекту-человеку вводят по меньшей мере примерно 1×10^8 , примерно 2×10^8 , примерно 3×10^8 , примерно 4×10^8 и примерно 5×10^8 иммунореактивных клеток по настоящему изобретению. Точное определение того, что можно считать эффективной дозой, может быть основано на факторах, индивидуальных для каждого субъекта, включая размеры тела, возраст, пол, массу тела и состояние здоровья конкретного субъекта. Дозировки могут быть с легкостью определены специалистами в данной области на основании настоящего документа и общих знаний в данной области.

Квалифицированный специалист может с легкостью определять количество клеток, а также необязательные добавки, растворители, и/или носители в композициях, которые будут введены в соответствии со способами по настоящему изобретению. Как правило, любые добавки (в дополнение к активной клетке(ам) и/или средству(ам)) присутствуют в количестве от примерно 0,001% до примерно 50% по массе от массы раствора в фосфатно-солевом буфере, и активный ингредиент присутствует в количестве, порядок величины которого составляет от микрограмм до миллиграмм, например, от примерно 0,0001 масс% до примерно 5 масс%, от примерно 0,0001 масс% до примерно 1 масс%, от примерно 0,0001 масс% до примерно 0,05 масс%, от примерно 0,001 масс% до примерно 20 масс%, от примерно 0,01 масс% до примерно 10 масс%, или от примерно 0,05 масс% до примерно 5 масс%. Для любой композиции, которую предстоит вводить животному или человеку, и для любого конкретного способа введения следует определять параметры токсичности, например, путем определения летальной дозы (LD) и LD50 в соответствующей животной модели, например, на грызунах, таких как мышь; а также дозу композиции(ий), концентрацию компонентов в ней и сроки введения композиции(ий), которые приводят к подходящей ответной реакции. Такие определения не требуют излишнего экспериментирования и могут быть проведены на базе знаний квалифицированного специалиста, настоящего документа и документов, цитированных в нем. Время для последовательных введений также может быть установлено без излишнего экспериментирования.

VIII. Способы лечения

Микроокружение опухоли. Опухоли имеют микроокружение, враждебное для иммунной системы хозяина, с вовлечением целого ряда механизмов, с помощью которых злокачественные клетки защищаются от узнавания и уничтожения иммунными клетками. Это «враждебное микроокружение опухоли» включает различные иммуносупрессорные факторы, включая инфильтрирующие регуляторные $CD4^+$ Т-клетки (Treg), миелоидные супрессорные клетки (MDSC), опухоль-ассоциированные макрофаги (TAM), иммуносупрессорные цитокины, включая IL-10 и TGF- β , а также экспрессию лигандов

для иммуносупрессорных рецепторов, экспрессируемых активированными Т-клетками (CTLA-4 и PD-1). Эти механизмы иммуносупрессии участвуют в поддержании толерантности и подавлении неадекватных иммунных ответов, однако в микроокружении опухоли эти механизмы предотвращают эффективный

5 противоопухолевый иммунный ответ. В совокупности эти иммуносупрессорные факторы могут вызывать либо заметную анергию, либо апоптоз адаптивно перенесенных модифицированных CAR Т-клеток при встрече с целевыми опухолевыми клетками.

Проблемы иммунологии опухолей. Для эффективного противоопухолевого иммунитета необходимо узнавание опухолевых антигенов и беспрепятственное уничтожение опухоли

10 эффекторными иммунными клетками. Опухолевые антигены должны содержать пептидные эпитопы, которые представляются опухолью и могут быть узнаны специфическими цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTL). Примированные CTL должны размножиться до достаточных количеств и мигрировать в участки опухоли, где они созревают до стадии эффекторов, чтобы выполнять свои функции, которые усиливаются

15 за счет хелперных Т-клеток и ослабляются за счет Treg и ингибирующих макрофагов.

Направленная Т-клеточная терапия с помощью генетически модифицированных Т-лимфоцитов. Генетическое модифицирование Т-клеток является новаторской стратегией для потенциального устранения многих ранее выявленных недостатков ранних иммунотерапевтических подходов. В прошлом году исследователи сообщали о

20 впечатляющей полной ремиссии при рецидивирующем^{16,17}, не поддающемся химиотерапии лейкозе и метастатической меланоме¹⁸⁻²⁰, достигнутой при использовании аутологичных Т-клеток периферической крови, нацеленных на определенный антиген (CD19 и NY-ESO-1, соответственно).

Обоснование генетического подхода: Клеточную инженерию можно использовать для перенаправления Т-клеток на опухолевые антигены и для усиления функции Т-клеток. Одним из стимулов для генетической модификации Т-клеток является

25 потенциальная возможность повышения выживаемости и экспансии Т-клеток и избегания гибели, анергии Т-клеток и иммуносупрессии. Генетическое нацеливание Т-клеток также может быть усовершенствовано для предотвращения нежелательного разрушения

30 нормальных тканей.

Химерные антигенные рецепторы (CAR): Специфические для опухоли Т-клетки могут быть получены путем переноса генов, кодирующих CAR²¹⁻²⁶. CAR второго поколения содержат связывающий опухолевый антиген домен, слитый с

35 внутриклеточным сигнальным доменом, способным активировать Т-клетки, и костимулирующим доменом, разработанным для повышения эффективности и персистенции Т-клеток²⁷. Таким образом, конструкция CAR позволяет синхронизировать узнавание антигена и передачу сигнала, две функции, которые физиологически

40 осуществляются двумя отдельными комплексами, гетеродимером TCR и комплексом CD3. Внеклеточный антигенсвязывающий домен в CAR, как правило, получают из мышинового моноклонального антитела (mAb), либо из рецепторов или их лигандов. Таким образом, узнавание антигена не рестриктировано MHC^{28,29} и, следовательно, возможно для любого пациента, в организме которого экспрессируется целевой антиген, с использованием одного и того же CAR. Связывание антигена с CAR запускает

45 фосфорилирование активационных тирозинсодержащих мотивов иммунорецепторов (ITAM) во внутриклеточном домене, инициируя сигнальный каскад, необходимый для индукции цитолиза, секреции цитокинов и пролиферации. Поскольку рестриктирование по MHC при узнавании антигена отсутствует, на функцию CAR-направляемых Т-клеток

не влияет понижающая регуляция HLA или дефекты аппарата процессинга антигена.

Потребности Т-клеток для экспансии и выживания: Пролиферация опухоль-специфических Т-клеток необходима *ex vivo* и, возможно, желательна *in vivo*.

Пролиферация Т-клеток должна сопровождаться выживанием Т-клеток для достижения абсолютной Т-клеточной экспансии и персистенции. Для пролиферации в ответ на антиген Т-клетки должны получать два сигнала. Один возникает при узнавании TCR комплексов антигенный пептид/МНС, экспонируемых на поверхности антигенпредставляющих клеток (APC)²⁵. Другой сигнал обеспечивает Т-клеточный костимулирующий рецептор, такой как рецепторы CD28 или 4-1BB. Хотя для цитолитической активности Т-клеток нет необходимости в сопутствующей костимуляции, существует очень важная потребность в обеспечении костимулирующих сигналов для поддержания противоопухолевых функций адоптивно перенесенных Т-клеток, как показано ранее^{23,27,30-32}.

Иммунологический мониторинг: Лимфоциты являются многофункциональными «лекарственными средствами», которые проявляют динамично развивающиеся эффекты после инфузии. При встрече с антигеном опухоль-специфические Т-клетки активируются и/или высвобождают различные белки, которые могут запускать уничтожение опухоли, Т-клеточную пролиферацию, а также рекрутинг или иммуномодуляцию других иммунных клеток. Таким образом, определение того, какие белки секретируются из каких клеток, в каком количестве и в какой момент времени, дает глубокое понимание того, почему конкретный пациент отвечает или не отвечает на лечение, и обеспечивает очень важную обратную связь для разработки более эффективных испытаний. Такие системы анализа позволяют проводить непосредственные и значимые сравнения клинических подходов и, таким образом, помогают в разработке рациональных терапевтических стратегий следующего поколения.

Вводимое для лечения количество представляет собой количество, эффективное для достижения желательного результата. Эффективное количество может быть предоставлено одним введением или рядом введений. Эффективное количество может быть предоставлено болюсной инъекцией или непрерывной перфузией.

«Эффективное количество» (или «терапевтически эффективное количество») представляет собой количество, достаточное для достижения полезного или желательного клинического результата при лечении. Эффективное количество можно вводить субъекту в одной или более дозах. В случае лечения, эффективное количество представляет собой количество, достаточное для облегчения, ослабления, стабилизации, обращения вспять или замедления прогрессирования заболевания, либо иным образом уменьшения патологических последствий заболевания. Эффективное количество, как правило, определяет врач на индивидуальной основе, и его определение находится в пределах компетенции специалиста в данной области. Как правило, несколько факторов учитывают при определении соответствующей дозы для достижения эффективного количества. Такие факторы включают возраст, пол и массу тела субъекта, состояние, подвергаемое лечению, степень тяжести состояния, а также форму и эффективную концентрацию вводимых иммунореактивных клеток.

Для адоптивной иммунотерапии с использованием антигенспецифических Т-клеток клетки в диапазоне доз от примерно 10^6 до примерно 10^{10} (например, примерно 10^9), как правило, вводят инфузией. После попадания иммунореактивных клеток в организм субъекта и последующей дифференциации индуцируются иммунореактивные клетки, которые специфически направлены против одного конкретного антигена (например,

ВСМА). «Индукция» Т-клеток может включать инактивацию антигенспецифических Т-клеток, например, за счет удаления или анергии. Инактивация особенно полезна для установления или повторного установления толерантности, как, например, при аутоиммунных заболеваниях. Иммунореактивные клетки по настоящему изобретению можно вводить любыми способами, известными в данной области, включая, но без ограничения, плевральное введение, внутривенное введение, подкожное введение, внутриузловое введение, внутриопухолевое введение, интратекальное введение, интраплевральное введение, внутрибрюшинное введение и прямое введение в тимус. В конкретных вариантах осуществления иммунореактивные клетки и содержащие их композиции внутривенно вводят субъекту, который нуждается в этом.

Настоящее изобретение относится к различным способам применения иммунореактивных клеток (например, Т-клеток), экспрессирующих ВСМА-нацеленный CAR. Например, настоящее изобретение относится к способам уменьшения опухолевой нагрузки у субъекта. В одном неограничивающем примере способ уменьшения опухолевой нагрузки включает введение эффективного количества раскрытой в настоящем документе иммунореактивной клетки субъекту, в результате чего индуцируется гибель опухолевых клеток у субъекта. Раскрытая в настоящем документе иммунореактивная клетка способна приводить к уменьшению количества опухолевых клеток, уменьшению размера опухоли и/или уничтожению опухоли у субъекта. Неограничивающие примеры соответствующей опухоли включают множественную миелому, неходжкинскую лимфому, лимфому Ходжкина, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), глиобластому и макроглобулинемию Вальденстрема. В конкретных вариантах осуществления опухоль представляет собой множественную миелому.

Настоящее изобретение также относится к способам увеличения или продления срока выживания субъекта, имеющего неоплазию. В одном неограничивающем примере способ увеличения или продления срока выживания субъекта, имеющего неоплазию, включает введение эффективного количества раскрытой в настоящем документе иммунореактивной клетки субъекту, в результате чего увеличивается или продлевается срок выживания субъекта. Способ может приводить к уменьшению или уничтожению опухолевой нагрузки у субъекта. Настоящее изобретение также относится к способам лечения или предотвращения неоплазии у субъекта, включающим введение раскрытой в настоящем документе иммунореактивной клетки субъекту.

Используемый в настоящем документе термин «неоплазия» означает заболевание, характеризующееся патологической пролиферацией клетки или ткани и ее последующей миграцией или инвазией в другие ткани или органы. Неопластический рост, как правило, является неконтролируемым и прогрессирующим, и происходит в условиях, которые не вызвали бы, или вызвали бы прекращение, размножения нормальных клеток. Неоплазии могут поражать разные клетки, ткани или органы, включая, но без ограничения, орган, выбранный из группы, состоящей из мочевого пузыря, толстой кишки, кости, головного мозга, молочной железы, хряща, глии, пищевода, фаллопиевой трубы, желчного пузыря, сердца, кишечника, почки, печени, легких, лимфатических узлов, нервной ткани, яичников, плевры, поджелудочной железы, предстательной железы, скелетных мышц, кожи, спинного мозга, селезенки, желудка, яичек, тимуса, щитовидной железы, трахеи, уrogenитального тракта, мочеочника, уретры, матки и влагалища, либо ткани или клеток из них. Неоплазии включают такие формы рака, как саркомы, карциномы или плазмацитомы (злокачественная опухоль плазматических клеток).

Раковые опухоли, рост которых можно ингибировать с использованием

иммунореактивных клеток по настоящему изобретению, включают формы рака, как правило, отвечающие на иммунотерапию. Неограничивающие примеры рака, который можно лечить, включают множественную миелому, неходжкинскую лимфому, лимфому Ходжкина, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), глиобластому и макроглобулинемию Вальденстрема. В конкретных вариантах осуществления опухоль представляет собой множественную миелому.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способам повышения продуцирования иммуноактивирующих цитокинов в ответ на присутствие раковой клетки в организме субъекта. В одном неограничивающем примере способ включает введение раскрытой в настоящем документе иммунореактивной клетки субъекту. Иммуноактивирующий цитокин может представлять собой гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), IFN- α , IFN- β , IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-3, IL-6, IL-11, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21, регуляторный фактор интерферона 7 (IRF7), а также их сочетания. В конкретных вариантах осуществления в иммунореактивных клетках, содержащих ВСМА-специфичный CAR по настоящему изобретению, повышено продуцирование GM-CSF, IFN- γ и/или TNF- α .

Субъекты-люди, подходящие для терапии, как правило, составляют две группы лечения, которые различаются по клиническим критериям. Субъекты с «запущенным заболеванием» или «высокой опухолевой нагрузкой» являются субъектами, имеющими клинически определяемую опухоль (например, множественную миелому). Клинически определяемая опухоль представляет собой опухоль, которую можно обнаружить по наличию опухолевой массы (например, при пальпации, на основании результатов КАТ-сканирования, сонограммы, маммограммы или рентгеновского снимка; наличия одних только биохимических или гистопатологических маркеров недостаточно для отнесения к этой популяции). Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению вводят данным субъектам для инициации противоопухолевого ответа с целью облегчения их состояния. В идеале, результатом является уменьшение опухолевой массы, однако любое клиническое улучшение является полезным. Клиническое улучшение включает снижение риска или скорости прогрессирования, или уменьшение патологических последствий опухоли (например, множественной миеломы).

Вторая группа подходящих субъектов известна в данной области как «адьювантная группа». К этой группе относятся индивидуумы, которые имели в анамнезе неоплазию (например, множественную миелому), но ответили на другой вид терапии. Предшествующая терапия может включать, но без ограничения, хирургическую резекцию, радиотерапию и традиционную химиотерапию. В результате данные индивидуумы не имеют клинически определяемую опухоль. Однако они могут иметь риск прогрессирования заболевания, либо рядом с зоной исходной опухоли, либо вследствие метастазов. Эту группу можно дополнительно подразделять на подгруппы индивидуумов с высокой степенью риска и с низкой степенью риска. Это разделение проводят на основе признаков, наблюдаемых до или после первичного лечения. Эти особенности известны в клинической практике и соответствующим образом определены для каждой отдельной неоплазии. Признаками, типичными для подгрупп с высокой степенью риска, являются инвазия опухоли (например, множественной миеломы) в соседние ткани или признаки вовлечения лимфатических узлов. Индивидуумы другой группы имеют генетическую предрасположенность к неоплазии (например, множественной миеломе), однако у них пока не проявляются клинические признаки неоплазии (например, множественной миеломы). Например, женщины с положительными результатами теста на генетическую мутацию, связанную с раком

молочной железы, но все-еще находящиеся в детородном возрасте, могут решить принимать один или более из антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе, в качестве профилактической меры для предотвращения развития неоплазии до тех пор, пока не наступит подходящее время для проведения превентивной хирургической операции.

Субъекты могут иметь запущенную форму заболевания (например, множественной миеломы), в этом случае цель лечения может включать облегчение или обращение вспять прогрессирования заболевания и/или ослабление побочных эффектов. Субъекты могут иметь в анамнезе состояние, для которого они уже получали лечение, в этом случае цель лечения, как правило, будет включать уменьшение риска или отсрочку рецидива.

Можно вносить дополнительные модификации в иммунореактивные клетки, экспрессирующие ВСМА-нацеленный CAR (например, Т-клетки), для предотвращения или минимизации риска иммунологических осложнений (известных как «злокачественная трансформация Т-клеток»), например, реакции «трансплантат против хозяина» (GvHD), или в случае, когда здоровые ткани экспрессируют те же целевые антигены, что и клетки опухолей, что приводит к результатам, аналогичным GvHD. Потенциальным решением этой проблемы является введение генно-инженерными методами в CAR-экспрессирующие Т-клетки гена самоубийства. Подходящие гены самоубийства включают, но не ограничиваются ими, ген тимидинкиназы вируса простого герпеса (hsv-tk), ген индуцируемой каспазы 9 (iCasp-9), а также ген укороченного полипептида рецептора эпидермального фактора роста (EGFRt) человека. В конкретных вариантах осуществления ген самоубийства представляет собой ген полипептида EGFRt.

Полипептид EGFRt может вызывать элиминацию Т-клеток при введении анти-EGFR моноклонального антитела (например, цетуксимаба). EGFRt может быть ковалентно связан с 3'-концом внутриклеточного домена ВСМА-нацеленного CAR. Ген самоубийства можно включать в вектор, содержащий нуклеиновые кислоты, кодирующие раскрытый в настоящем документе ВСМА-нацеленный CAR. В этой ситуации введение пролекарства, предназначенного для активации гена самоубийства (например, AP1903 для активации iCasp-9) в случае злокачественной трансформации Т-клеток (например, GVHD), запускает апоптоз CAR-экспрессирующих Т-клеток с активированным геном самоубийства.

IX. Наборы

Настоящее изобретение относится к наборам для лечения или предотвращения неоплазии (например, множественной миеломы). В конкретном варианте осуществления набор включает терапевтическую или профилактическую композицию, содержащую эффективное количество иммунореактивной клетки, содержащей ВСМА-нацеленный CAR, в стандартной лекарственной форме. В конкретных вариантах осуществления клетки могут дополнительно экспрессировать по меньшей мере один костимулирующий лиганд. В конкретных вариантах осуществления набор включает стерильный контейнер, содержащий терапевтическую или профилактическую вакцину; такие контейнеры могут представлять собой коробки, ампулы, бутылки, флаконы, пробирки, мешки, пакеты, блистерные упаковки или другие подходящие формы контейнеров, известные в данной области. Такие контейнеры могут быть выполнены из пластика, стекла, ламинированной бумаги, металлической фольги или других материалов, подходящих для хранения лекарственных средств.

При необходимости, иммунореактивную клетку предоставляют совместно с инструкциями по введению клетки субъекту, имеющему, или имеющему риск развития неоплазии (например, множественной миеломы). Инструкции, как правило, будут

содержать информацию об использовании композиции для лечения или предотвращения неоплазии (например, множественной миеломы). В других вариантах осуществления инструкции включают по меньшей мере одно из следующего: описание лекарственного средства; схему доз и режим введения для лечения или предотвращения неоплазии (например, множественной миеломы) или ее симптомов; меры предосторожности; предупреждения; показания; противопоказания; информацию о передозировке; побочные реакции; результаты фармакологических исследований на животных, клинических исследований и/или литературные источники. Инструкции могут быть напечатаны непосредственно на контейнере (при возможности), или представлять собой этикетку, прикрепленную к контейнеру, или представлять собой отдельный листок, брошюру, карточку или папку, которые предоставляют в контейнере или вместе с ним.

ПРИМЕРЫ

При осуществлении на практике настоящего изобретения, если нет иных указаний, используют общепринятые методы молекулярной биологии (включая рекомбинантные методы), микробиологии, клеточной биологии, биохимии и иммунологии, которые находятся в пределах компетенции специалиста в данной области. Такие методы подробно описаны в литературе, такой как «Molecular Cloning: A Laboratory Manual», второе издание (Sambrook, 1989); «Oligonucleotide Synthesis» (Gait, 1984); «Animal Cell Culture» (Freshney, 1987); «Methods in Enzymology»; «Handbook of Experimental Immunology» (Weir, 1996); «Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells» (Miller and Calos, 1987); «Current Protocols in Molecular Biology» (Ausubel, 1987); «PCR: The Polymerase Chain Reaction», (Mullis, 1994); «Current Protocols in Immunology» (Coligan, 1991). Эти методы применимы для получения полинуклеотидов и полипептидов по изобретению и, следовательно, могут быть использованы при осуществлении на практике настоящего изобретения. Особенно полезные методы для конкретных вариантов осуществления будут описаны в следующих далее разделах.

Следующие примеры приведены, чтобы предоставить специалистам в данной области полное раскрытие и описание того, как выполнять и использовать анализ, скрининг и методы лечения по изобретению, и не предназначены для ограничения объема того, что авторы заявки считают своим изобретением.

Пример 1 - Экспрессия ВСМА в различных тканях

Экспрессию ВСМА человека оценивали в различных злокачественных и нормальных тканях путем изучения профилей экспрессии генов в базах данных, таких как энциклопедия линий раковых клеток и BioGPS. Как показано на фигуре 2, ВСМА человека экспрессируется на высоком уровне в клетках лимфомы и множественной миеломы, но не в других злокачественных тканях. Нормальная экспрессия, судя по всему, ограничена В-клетками и плазматическими клетками. Потенциальное уничтожение ВСМА-нацеленными CAR Т-клетками нормальных клеток этого типа не может иметь существенные неблагоприятные последствия, о чем свидетельствует опыт с пациентом авторов изобретения при использовании нацеленных на CD19 CAR Т-клеток. Любое отсутствие физиологического продуцирования антител может быть исправлено внутривенным введением иммуноглобулинов.

Пример 2 - Конструкт ВСМА-специфичных 28z CAR

Было создано множество уникальных полностью человеческих scFv к ВСМА и были получены CAR на основе этих scFv. Множество scFv было идентифицировано при скрининге фаговой библиотеки полностью человеческих scFv ($> 6 \times 10^{10}$ scFv) со слитым белком ВСМА-Fc, а затем с клетками 3Т3, экспрессирующими ВСМА человека. После

секвенирования было обнаружено 57 уникальных и положительных в отношении ВСМА-Fc клонов из 79 секвенированных положительных клонов; показатель отбора уникальных клонов составил 72%. С помощью FACS-анализа фаговых клонов для антител против ВСМА-3Т3 и исходной линии клеток 3Т3 было получено подтверждение

5 для 25 уникальных положительных клонов.

ET140-153 scFv (или «ET140-3 scFv»), ET140-174 scFv (или «ET140-24 scFv»), ET140-187 scFv (или «ET140-37 scFv»), ET140-190 scFv (или «ET140-40 scFv») и ET140-204 scFv (или «ET140-54 scFv») были использованы для создания ВСМА-нацеленных 28z CAR 3, 24, 37, 40 и 54, соответственно. Эти ВСМА-нацеленные 28z CAR имели сходную

10 структуру, например, каждый имел трансмембранный домен, содержащий полипептид CD28, и внутриклеточный домен, содержащий полипептид CD3 ξ и костимулирующую сигнальную область, содержащую полипептид CD28, как показано на фигуре 1. Каждый из этих ВСМА-нацеленных CAR клонировали в ретровирусный вектор. Эти вирусные векторы затем были трансдуцированы в клетки-упаковщики НЕК 293 вирусов galv9

15 для создания стабильной упаковывающей линии для получения CAR⁺ Т-клеток.

Человеческие Т-клетки (неотобранные (CD4 и CD8) человеческие Т-клетки от здорового донора) были трансдуцированы ретровирусом для экспрессии каждого из этих ВСМА-нацеленных CAR, вследствие чего Т-клетки экспрессировали эти ВСМА-нацеленные 28z CAR. Экспрессию ВСМА-нацеленных CAR на поверхности человеческих

20 Т-клеток оценивали по связыванию А647-конъюгированного слитого белка ВСМА-Fc. Оценивали экспрессию на клеточной поверхности ВСМА-нацеленного 28z CAR24, и обнаружение его на клеточной поверхности подтверждали методом проточной цитометрии, как показано на фигуре 3.

Оценивали перекрестную реактивность семнадцати человеческих scFv в отношении

25 ВСМА человека и ВСМА мыши. Как показано на фигуре 4, некоторые scFv, например, ET140-153 scFv (или «ET140-3 scFv») и ET140-192 scFv (или «ET140-42 scFv») перекрестно реагировали с ВСМА мыши, таким образом, эти scFv могут быть использованы для исследований на сингенных мышах.

Пример 3 - Активность ВСМА-специфичных CAR

Оценивали противоопухолевую активность раскрытых в настоящем документе

30 ВСМА-специфичных 28z CAR. Данные *in vitro* показали, что ВСМА-специфичные CAR специфически уничтожали ВСМА-представляющие клетки, включая клетки линии MM. Например, как показано на фигуре 5, Т-клетки, экспрессирующие ВСМА-специфичный 28z CAR24, уничтожали клетки 3Т3, избыточно экспрессирующие ВСМА (но не

35 контрольные клетки 3Т3, избыточно экспрессирующие посторонний антиген). Как показано на фигуре 6, Т-клетки, экспрессирующие ВСМА-специфичные 28z CAR 24, 40 и 54, уничтожали клетки линии MM человека.

Пример 4 - Данные скрининга для анти-ВСМА антител

ELISA-скрининг. На фигуре 21 представлены репрезентативные результаты белкового

40 скрининга методом ELISA против антигена ВСМА с использованием специфичных фаговых клонов scFv антител (ET140-3, ET140-24, ET140-37, ET140-40 и ET140-54). В лунки планшетов для ELISA вносили слитый белок ВКД ВСМА человека-Fc, контроль-Fc слитый белок или только PBS в качестве пустой пробы, соответственно. Отдельные фаговые клоны из пулов библиотеки фагового дисплея, обогащенных путем пэннинга

45 против слитого белка ВКД ВСМА человека-Fc, инкубировали в покрытых лунках планшета. Связывание фаговых клонов обнаруживали с помощью HRP-конъюгированных анти-M13 антител и проводили окрашивание с использованием субстрата ТМВ. Поглощение определяли при 450 нм.

FACS-скрининг. На фигуре 22 представлены репрезентативные результаты FACS-анализа ВСМА-специфичных фаговых клонов антител ET140-3, ET140-24, ET140-37, ET140-40 и ET140-54. Фаговые клоны инкубировали с клетками линии 3T3-ВСМА, затем с анти-M13 мышинным антителом. В завершение, APC-меченое 2-е антитело против IgG мыши добавляли в реакционную смесь после промывания. Связывание измеряли методом FACS и выражали в единицах средней интенсивности флуоресценции (СИФ). Клетки, инкубированные только с 2-м антителом, M13 K07 хелперным фагом, и просто клетки использовали в качестве отрицательного контроля.

Пример 5 - Конструкт ВСМА-специфичных BBz CAR

Было создано множество уникальных полностью человеческих scFv к ВСМА, как описано в примере 2. ET140-153 scFv (или «ET140-3 scFv»), ET140-174 scFv (или «ET140-24 scFv»), ET140-187 scFv (или «ET140-37 scFv»), ET140-190 scFv (или «ET140-40 scFv») и ET140-204 scFv (или «ET140-54 scFv») были использованы для создания ВСМА-нацеленных BBz CAR 3, 24, 37, 40 и 54, соответственно. Каждый из этих ВСМА-нацеленных BBz CAR имеет трансмембранный домен, содержащий полипептид CD8, и внутриклеточный домен, содержащий полипептид CD3 ξ и костимулирующую сигнальную область, содержащую полипептид 4-1BB, как показано на фигуре 7. Каждый из этих ВСМА-нацеленных CAR клонировали в ретровирусный вектор SFG, в качестве примера, векторы с 4-1BB-содержащим CAR показаны на фигурах 8-12.

Пример 6 - Активность ВСМА-нацеленных CAR T-клеток

Как показано на фигуре 13, ВСМА-специфичный 28z CAR24 вызывал лизис клеток линий L363, NCL-H929 и U266 MM человека, в сравнении с нацеленными на постороннюю мишень MUC16-нацеленными 4h11-28z CAR T-клетками. Цитотоксичность, наблюдаемая в случае ВСМА-специфичного 28z CAR24, была специфичной для ВСМА, поскольку отсутствовал лизис ВСМА-отрицательных CD19-положительных клеток линии Raji лимфомы Беркитта, как показано на фигуре 13.

Пример 7 - Индукция секреции цитокинов ВСМА-нацеленными CAR T-клетками

Совместное культивирование ВСМА-нацеленных 28z CAR24 T-клеток конкретно с клетками линии MM индуцировало секрецию цитокинов, профиль которой соответствовал профилю при активации T-клеток. На фигуре 14 показана секреция IL-2 после 24 ч совместного культивирования CAR T-клеток с клетками опухолевых линий человека (соотношение Э:М=1:1). В случае лимфоплазматической лимфомы (CD19⁺) с CD19-нацеленными CAR T-клетками (положительный контроль) и клеток линии MM с ВСМА-нацеленными 28z CAR24 T-клетками наблюдали повышенное продуцирование цитокинов. Все из IFN γ , IL-6, TNF α , sCD40L, GM-CSF имели сходные профили секреции (данные не представлены).

Пример 8 - Противоопухолевая активность ВСМА-нацеленных CAR T-клеток

ВСМА-нацеленные 28z CAR54 T-клетки опосредовали иммунный ответ против миеломы. 1×10^7 клеток линии U266 миеломы человека вводили в/в инъекцией мышам NSG в день 0. В день 4 в/в инъекцией вводили 1×10^6 ВСМА-нацеленных или CD19-нацеленных T-клеток с CAR второго поколения. Визуализация в день 11 (день 7 после инъекции CAR T-клеток) показала, что, в отличие от CAR T-клеток, нацеленных на постороннюю мишень (CD19), ВСМА-нацеленные 28z CAR54 T-клетки были способны опосредовать противоопухолевый ответ. См. фигуру 15.

Пример 9 - Активность ВСМА-нацеленных CAR T-клеток

Тестировали способность ВСМА-нацеленных CAR T-клеток специфически лизировать клетки линии миеломы человека (HMCL). CD19-нацеленные CAR T-клетки или ВСМА-

нацеленные 28z CAR24 Т-клетки инкубировали с экспрессирующими GFP клетками опухолевых линий SET2 (острый миелоидный лейкоз (AML), CD19⁻VCMA⁻); BCWM1 (лимфоплазматическая лимфома (LPL), CD19⁺VCMA⁻); L363 (множественная миелома (MM), CD19⁻VCMA⁺). В момент времени 0 процентная доля GFP⁺ опухолевых клеток показана на фигуре 16А. Через 36 ч используемые в качестве положительного контроля CD19-нацеленные CAR Т-клетки специфически уничтожали GFP⁺ клетки линии LPL и, аналогично, VCMA-нацеленные 28z CAR24 Т-клетки специфически уничтожали GFP⁺ клетки линии MM. Смотри фигуру 16В.

Пример 10 - Картирование эпитопов анти-VCMA антител

Пептиды VCMA были упорядочены на основании последовательности ВКД с N-концевым биотином+линкер SGS+15 аминокислот с промежутком в 1 аминокислоту. Пептидная библиотека представлена в таблице 24.

Таблица 24

ET140-p1	SGSGLQMGQCSQNEYFDS [SEQ ID NO: 236]	ET140-p21	SGSGIPCQLRCSNTPPLT [SEQ ID NO: 256]
ET140-p2	SGSQMGQCSQNEYFDSL [SEQ ID NO: 237]	ET140-p22	SGSGPCQLRCSNTPPLTC [SEQ ID NO: 257]
ET140-p3	SGSGMAGQCSQNEYFDSL [SEQ ID NO: 238]	ET140-p23	SGSGCQLRCSNTPPLTCQ [SEQ ID NO: 258]
ET140-p4	SGSGAGQCSQNEYFDSLH [SEQ ID NO: 239]	ET140-p24	SGSGQLRCSNTPPLTCQR [SEQ ID NO: 259]
ET140-p5	SGSGGQCSQNEYFDSLHAC [SEQ ID NO: 240]	ET140-p25	SGSGLRCSNTPPLTCQRY [SEQ ID NO: 260]
ET140-p6	SGSGQCSQNEYFDSLHAC [SEQ ID NO: 241]	ET140-p26	SGSGRCSNTPPLTCQRYC [SEQ ID NO: 261]
ET140-p7	SGSGCSQNEYFDSLHACI [SEQ ID NO: 242]	ET140-p27	SGSGCSNTPPLTCQRYCN [SEQ ID NO: 262]
ET140-p8	SGSGSQNEYFDSLHACIP [SEQ ID NO: 243]	ET140-p28	SGSGSNTPPLTCQRYCNA [SEQ ID NO: 263]
ET140-p9	SGSGQNEYFDSLHACIPC [SEQ ID NO: 244]	ET140-p29	SGSGSNTPPLTCQRYCNAS [SEQ ID NO: 264]
ET140-p10	SGSGNEYFDSLHACIPCQ [SEQ ID NO: 245]	ET140-p30	SGSGNTPPLTCQRYCNASV [SEQ ID NO: 265]
ET140-p11	SGSGEYFDSLHACIPCQL [SEQ ID NO: 246]	ET140-p31	SGSGTPPLTCQRYCNASVT [SEQ ID NO: 266]
ET140-p12	SGSGYFDSLHACIPCQLR [SEQ ID NO: 247]	ET140-p32	SGSGPPLTCQRYCNASVTN [SEQ ID NO: 267]
ET140-p13	SGSGFDSLHACIPCQLRC [SEQ ID NO: 248]	ET140-p33	SGSGPLTCQRYCNASVTNS [SEQ ID NO: 268]
ET140-p14	SGSGDSLHACIPCQLRCS [SEQ ID NO: 249]	ET140-p34	SGSGLTCQRYCNASVTNSV [SEQ ID NO: 269]
ET140-p15	SGSGSLHACIPCQLRCSS [SEQ ID NO: 250]	ET140-p35	SGSGTCQRYCNASVTNSVK [SEQ ID NO: 270]
ET140-p16	SGSGLLHACIPCQLRCSSN [SEQ ID NO: 251]	ET140-p36	SGSGCQRYCNASVTNSVKG [SEQ ID NO: 271]
ET140-p17	SGSGLHACIPCQLRCSSNT [SEQ ID NO: 252]	ET140-p37	SGSGQRYCNASVTNSVKG [SEQ ID NO: 272]
ET140-p18	SGSGHACIPCQLRCSSNTP [SEQ ID NO: 253]	ET140-p38	SGSGRYCNASVTNSVKG [SEQ ID NO: 273]
ET140-p19	SGSGACIPCQLRCSSNTPP [SEQ ID NO: 254]	ET140-p39	SGSGYCNASVTNSVKG [SEQ ID NO: 274]
ET140-p20	SGSGCIPCQLRCSSNTPPL [SEQ ID NO: 255]		

Пептиды наносили на покрытые стрептавидином планшеты в концентрации 2 мкг/мл в PBST (PBS+ 0,05% Tween-20). Затем промывали и блокировали 3% раствором БСА. После промывания ET140-3, ET140-24, ET140-54 или ET901 mIgG1 в концентрации 1 мкг/мл добавляли в лунки планшета, соответственно. «mIgG1» при использовании во всех примерах указывает на то, что вариабельная область является полностью человеческой, а Fc-часть происходит из IgG1 мыши. Затем в каждую лунку добавляли конъюгированное с HRP выявляющее антитело против IgG мыши. В завершение, при добавлении субстрата ТМВ развивалась окраска. Для анализа данных регистрировали поглощение при A₄₅₀. Результаты показаны на фигурах 17-20. Как показано на фигурах 17 и 20, ET140-3 связывались с пептидами 7-13 (то есть, аминокислотами 8-22, 9-23, 10-24, 11-25, 12-26, 13-27 и 14-28) из SEQ ID NO: 71. Как показано на фигурах 18 и 19, для ET140-24 или ET140-54 не были обнаружены линейные эпитопы.

Выводы: 3 ET140 антитела (mIgG1) наряду с контрольным по изотипу ET901 mIgG1 тестировали на их связывающийся эпитоп против VCMA-ВКД. Пептидную библиотеку, состоящую из 39 пептидов (N-концевой биотин+линкер SGS+15 аминокислот, со смещением в 1 аминокислоту), использовали для картирования эпитопов методом ELISA. Это позволяло производить поиск линейного связывающегося эпитопа VCMA-ВКД. ET901 mIgG1 использовали в качестве контрольного фона для каждого пептида.

Только для ET140-3 удалось идентифицировать его область эпитопа: область, содержащую аминокислоты 14-22 из SEQ ID NO: 71, например, аминокислоты 8-28 из SEQ ID NO: 71.

В случае ET140-24 и ET140-54 не наблюдали никакого существенного связывания с пептидной библиотекой. Это указывало на то, что эти два антитела могут узнавать скорее конформационный эпитоп, а не линейный эпитоп в ВСМА.

Пример 11 - Рекомбинантный антиген анти-ВСМА антител методом поверхностного плазмонного резонанса

Кинетику взаимодействия между ET140-153 mIgG1 (или «ET140-3 mIgG1»), ET140-174 mIgG1 (или «ET140-24 mIgG1»), ET140-204 mIgG1 (или «ET140-54 mIgG1») и рекомбинантным антигеном ВСМА определяли на приборе ВІАcore X100. Вкратце, модифицированный стрептавидин в концентрации 50 мкг/мл иммобилизовали на улавливающем сенсорном чипе путем пропускания улавливающего биотин реагента через проточные ячейки со скоростью 2 мкл/мин в течение 5 минут. Биотинилированный белок ВСМА-Fc в концентрации 10 мкг/мл загружали на проточную ячейку со скоростью 30 мкл/мин в течение 3 минут. В соответствии со стандартным протоколом определения кинетики выполняли серию инъекций ESK1 в концентрации от 0,6 до 15 мкг/мл, при этом каждый этап состоял из 3-минутной инъекции со скоростью 30 мкл/мин и 3-минутной диссоциации. Затем поверхность регенерировали в течение 2 минут раствором, состоящим из 75% (по объему) 8М гуанидина-НСІ и 25% (по объему) 1М NaOH. Кинетические константы получали путем глобальной аппроксимации (модель Ленгмюра для связывания 1:1) с использованием оценочной программы ВІАcore X100 (версия 2.0.1). Данные по аффинности связывания приведены в таблице 25.

Таблица 25

25

Белок	KD
ET140-24 mIgG1	KD: 4,8 нМ (BiaCore)
ET140-54 mIgG1	KD: 8,1 нМ (BiaCore)
ET140-3 mIgG1	KD: 1,2 нМ (BiaCore)

30 Хотя настоящее изобретение было описано в некоторых подробностях и проиллюстрировано примерами для ясности понимания, приведенное описание и примеры не должны быть истолкованы как ограничивающие объем настоящего изобретения. Содержание всех патентов и специальных литературных источников, цитированных в настоящем документе, специально включено в настоящий документ посредством ссылки.

35

Литература

1. Frigyesi, I., et al. Robust isolation of malignant plasma cells in multiple myeloma. Blood 123, 1336-1340 (2014).
2. Tai, Y.T., et al. Novel afucosylated anti-B cell maturation antigen-monomethylauristatin antibody-drug conjugate (GSK2857916) in duces potent and selective anti-multiple myeloma activity. Blood (2014).
3. Carpenter, R.O., et al. B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research 19, 2048-2060 (2013).
4. Brentjens, R.J., et al. Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T-cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias. Blood 118, 4817-4828 (2011).
5. Brentjens, R.J., et al. Eradication of systemic B-cell tumors by genetically targeted human T lymphocytes co-stimulated by CD80 and interleukin-15. Nature medicine 9, 279-286 (2003).

45

6. Brentjens, R.J., et al. CD19-Targeted T-клетки Rapidly Induce Molecular Remissions in Adults with Chemotherapy-Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Science translational medicine* 5,177 ra138 (2013).

7. Davila, M.L., et al. Efficacy and Toxicity Management of 19-28z CART Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Science translational medicine* 6,224 ra225 (2014).

8. Siegel, R., Naishadham, D. & Jemal, A. Cancer statistics, 2013. *CA: a cancer journal for clinicians* 63,11-30 (2013).

9. Boyd, K.D., et al. The clinical impact and molecular biology of del(17p) in multiple myeloma treated with conventional or thalidomide-based therapy. *Genes, chromosomes & cancer* 50,765-774 (2011).

10. Shaughnessy, J.D., Jr., et al. A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1. *Blood* 109, 2276-2284 (2007).

11. Gahrton, G., et al. Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. *European Group for Bone Marrow Transplantation. The New England journal of medicine* 325, 1267-1273 (1991).

12. Pegram, H.J., et al. Tumor-targeted T-клетки modified to secrete IL-12 eradicate systemic tumors with out need for prior conditioning. *Blood* 119, 4133-4141 (2012).

13. Sabrina Bertilaccio, M.T., et al. Low-Dose Lenalidomide Improves CAR-Based Immunotherapy In CLL By Reverting T-Cell Defects In Vivo. *Blood* 122, 4171 (2013).

14. Bataille, R., et al. The phenotype of normal, reactive and malignant plasma cells. Identification of "many and multiple myelomas" and of new targets for myeloma therapy. *Haematologica* 91, 1234-1240 (2006).

15. Morgan, R.A., et al. Case report of a serious adverse event following the administration of T-клетки transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy* 18, 843-851 (2010).

16. Brentjens, R.J., et al. Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T-клетки in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias. *Blood* 118, 4817-4828 (2011).

17. Brentjens, R.J., et al. CD19-targeted T-клетки rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. *Science translational medicine* 5, 177ra138 (2013).

18. Hunder, N.N., et al. Treatment of metastatic melanoma with autologous CD4+ T-клетки against NY-ESO-1. *N.Engl.J.Med.* 358, 2698-2703 (2008).

19. Rosenberg, S.A., Restifo, N.P., Yang, J.C., Morgan, R.A. & Dudley, M.E. Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. *Nat.Rev.Cancer* 8, 299-308 (2008).

20. Dudley, M.E., et al. Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens. *J Clin Oncol* 26, 5233-5239 (2008).

21. Brentjens, R.J., et al. Genetically targeted T-клетки eradicate systemic acute lymphoblastic leukemia xenografts. *Clin.Cancer Res.* 13, 5426-5435 (2007).

22. Gade, T.P., et al. Targeted elimination of prostate cancer by genetically directed human T lymphocytes. *Cancer Res.* 65, 9080-9088 (2005).

23. Maher, J., Brentjens, R.J., Gunset, G., Riviere, I. & Sadelain, M. Human T-lymphocyte cytotoxicity and proliferation directed by a single chimeric TCRzeta /CD28 receptor. *Nat.Biotechnol.* 20, 70-75 (2002).

24. Kershaw, M.H., et al. Gene-engineered T-клетки as a superior adjuvant therapy for metastatic cancer. *J Immunol* 173, 2143-2150 (2004).

25. Sadelain, M., Brentjens, R. & Riviere, I. The promise and potential pitfalls of chimeric antigen receptors. *Curr Opin Immunol* (2009).

26. Hollyman, D., *et al.* Manufacturing validation of biologically functional T-клетки targeted to CD19 antigen for autologous adoptive cell therapy. *J Immunother* **32**, 169-180 (2009).

5 27. Sadelain, M., Brentjens, R. & Riviere, I. The basic principles of chimeric antigen receptor design. *Cancer discovery* **3**, 388-398 (2013).

28. Riviere, I., Sadelain, M. & Brentjens, R.J. Novel strategies for cancer therapy: the potential of genetically modified T lymphocytes. *Curr Hematol Rep* **3**, 290-297 (2004).

10 29. Stephan, M.T., *et al.* T cell-encoded CD80 and 4-1BBL induce auto- and transco-stimulation, resulting in potent tumor rejection. *Nat.Med.* **13**, 1440-1449 (2007).

30. Krause, A., *et al.* Antigen-dependent CD28 signaling selectively enhances survival and proliferation in genetically modified activated human primary T lymphocytes. *J Exp Med* **188**, 619-626 (1998).

15 31. Gong, M.C., *et al.* Cancer patient T-клетки genetically targeted to prostate-specific membrane antigen specifically lyse prostate cancer cells and release cytokines in response to prostate-specific membrane antigen. *Neoplasia*. **1**, 123-127 (1999).

32. Lyddane, C., *et al.* Cutting Edge: CD28 controls dominant regulatory T cell activity during active immunization. *J.Immunol.* **176**, 3306-3310 (2006).

20 33. Carpenter *et al.*, B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma. *Clin Cancer Res.* 2013 Apr 15;19(8):2048-60.

34. WO2013/154760

35. Maus *et al.*, *Cancer Immunol Res* (2003);1(1):26-31

Из вышеприведенного описания будет понятно, что в изобретение, описанное в настоящем документе, могут быть внесены вариации и модификации, чтобы адаптировать его к разным вариантам применения и условиям. Такие варианты осуществления также входят в объем следующей далее формулы изобретения.

Все патенты и публикации, а также последовательности с указанными регистрационными или ссылочными номерами, упомянутые в данной спецификации, включены в настоящий документ посредством ссылки в такой же степени, как если было бы специально указано, что каждый отдельный патент или публикация, или последовательность индивидуально включены посредством ссылки.

СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> MEMORIAL SLOAN-KETTERING CANCER CENTER

EUREKA THERAPEUTICS, INC.

35 <120> ХИМЕРНЫЕ АНТИГЕННЫЕ РЕЦЕПТОРЫ, НАЦЕЛЕННЫЕ НА АНТИГЕН СОЗРЕВАНИЯ В-КЛЕТОК, И ИХ

<130> 072734.0360

<140> PCT/US2015/064112

<141> 2015-12-04

<150> 62/088,309

40 <151> 2014-12-05

<160> 280

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 123

45 <212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический

полипептид

<400> 1

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

5 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
 35 40 45

10 Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
 50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
 65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95

15 Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Gly Tyr Ser Tyr Tyr Gly Tyr Ser Asp Val
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 2

20 <211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический

25 полипептид

<400> 2

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Arg Gln
 1 5 10 15

30 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly His Asn
 20 25 30

Asp Val Ser Trp Tyr Gln His Leu Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Phe Asp Asp Leu Leu Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

35 Ala Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu
 85 90 95

40 Asn Ala Phe Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 3

<211> 369

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

45 <220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический

полинуклеотид

<400> 3

RU 2 761 632 C2

caggtagcagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcactc 60
acctgtgccca tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttgga ctggatcagg 120
cagtccccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggat 180
aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcca ataaccatca acccagacac atccaagaac 240
5 cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgcg 300
cgccagggtt actcttacta cggttactct gatgtttggg gtcaaggtag tctggtgacc 360
gtctcctca 369
<210> 4
<211> 333
10 <212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
полинуклеотид
15 <400> 4
cagtctgtgc tgactcagcc accctcgggtg tctgtagccc ccaggcagag ggtcaccatc 60
tcgtgttctg gaagcagctc caacatcggga cataatgatg taagctggta ccagcatctc 120
ccagggaagg ctcccagact cctcatctat tttgatgacc tgctgccgtc aggggtctct 180
gaccgattct ctgcctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag 240
20 tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg gcagcctgaa tgcctttgtc 300
ttcggaaactg ggaccaaggt caccgtccta ggt 333
<210> 5
<211> 123
<212> БЕЛОК
25 <213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид
<400> 5
30 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 35 40 45
Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
50 55 60
Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80
40 Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95
Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Gly Phe Ser Gly Ser Arg Phe Tyr Asp Thr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
45 115 120
<210> 6
<211> 111
<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид

5 <400> 6

Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Glu Ala Pro Arg Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Phe Asp Asp Leu Leu Ser Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser
50 55 60

15 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

20 <210> 7

<211> 369

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

25 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид

<400> 7

caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcactc 60

acctgtgcc a tctccgggga cagtgctctc agcaacagtg ctgcttgga ctggatcagg 120

30 cagtccccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggat 180

aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240

cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgcg 300

cgctacgggt tctctgggtc tcgtttctac gatacttggg gtcaaggtag tctggtgacc 360

gtctcctca 369

35 <210> 8

<211> 333

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

40 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид

<400> 8

cagcctgtgc tgactcagcc accctcgggtg tctgaagccc ccaggcagag ggtcaccatc 60

tctgtttctg gaagcagctc caacatcggga aataatgctg taaactggta ccagcagctc 120

45 ccaggaaagg ctcccaact cctcatctat tttgatgatc tgctgtcctc aggggtctct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag 240

tctgaagatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgaa tggttatgctc 300

ttcggaaactg ggaccaaggt caccgtccta ggt 333

<210> 9
 <211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 5 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид
 <400> 9
 10 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 15 Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn 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
 20 85 90 95
 Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Lys Ser Ile Val Ser Tyr Met Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 25 <210> 10
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 30 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид
 <400> 10
 Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Thr Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 35 Arg Val Thr Val Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30
 Val Val Phe Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Val
 35 40 45
 Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 40 50 55 60
 Val Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
 65 70 75 80
 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95
 45 Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 100 105 110
 <210> 11
 <211> 366

<212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 5 полинуклеотид
 <400> 11
 gaggtccagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtat agcaaaactac 180
 10 gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgctctggt 300
 tactctaaat ctatcgtttc ttacatggat tactggggtc aagggtactct ggtgaccgtc 360
 tcctca 366
 <210> 12
 15 <211> 333
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 20 полинуклеотид
 <400> 12
 ctgcctgtgc tgactcagcc cccctccacg tctgggacc cggggcagag ggtcacccgtc 60
 tcttgttctg gaagcagctc caacatcggg agtaatgttg tattctggta ccagcagctc 120
 ccaggcacgg cccccaaact tgtcatctat aggaataatc aacggccctc aggggtccct 180
 25 gaccgattct ctgtctcaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240
 tccgaggacg aggctgatta ttattgtgca gcttgggatg acagcctgag tggttatgtc 300
 ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta ggt 333
 <210> 13
 <211> 118
 30 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид
 35 <400> 13
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 40 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 45 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Gln Trp Gly Gly Val Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 14
 5 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 10 полипептид
 <400> 14
 Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Arg
 15 20 25 30
 Tyr Asp Val Gln Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Leu Ile Phe Gly Asn Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60
 20 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
 65 70 75 80
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
 85 90 95
 Leu Ser Ala Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 25 100 105 110
 <210> 15
 <211> 354
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 30 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полинуклеотид
 <400> 15
 gaggtccagc tggtagcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaagggt 60
 35 tcttgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcaactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgctctcag 300
 tggggtggtg ttctggatta ctgggggtcaa ggtactctgg tgaccgtctc ctca 354
 40 <210> 16
 <211> 336
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 45 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полинуклеотид
 <400> 16
 cagtctgtcg tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60

tcttgcagtg ggagcagctc caacatcggg gcacgttatg atgttcagtg gtaccagcag 120
 cttccagga aagcccccaa actcctcatc tttggttaaca acaatcggcc ctcaaggggctc 180
 cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acgtcagcct ccttggccat cactggggctc 240
 caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acagcagcct gaggtgcttcg 300
 5 gtgttcggcg gagggacca a gctgaccgct ctaggt 336

<210> 17

<211> 123

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

10 <220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид

<400> 17

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

30 <210> 18

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

35 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид

<400> 18

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

RU 2 761 632 C2

		85		90		95													
	Asn	Gly	Val	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly				
				100					105					110					
	<210>	19																	
5	<211>	369																	
	<212>	ДНК																	
	<213>	Искусственная последовательность																	
	<220>																		
10	<223>	Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид																	
	<400>	19																	
		caggtgcagc	tggtggagtc	tggggctgag	gtgaagaagc	ctgggtcctc	ggtgaaggtc												60
		tcttgcaagg	cttctggagg	caccttcagc	agctatgcta	tcagctgggt	gcgacaggcc												120
		cctggacaag	ggcttgagtg	gatgggaagg	atcatcccta	tccttggtat	agcaaactac												180
15		gcacagaagt	tccagggcag	agtcacgatt	accgcgagc	aatccacgag	cacagcctac												240
		atggagctga	gcagcctgag	atctgaggac	acggccgat	attactgtgc	gcgactggg												300
		tacgaatctt	ggggttctta	cgaagttatc	gatcgttggg	gtcaaggtag	tctggtgacc												360
		gtctcctca																	369
	<210>	20																	
20	<211>	333																	
	<212>	ДНК																	
	<213>	Искусственная последовательность																	
	<220>																		
	<223>	Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид																	
25	<400>	20																	
		caggctgtgc	tgactcagcc	accctcagcg	tctgggaccc	ccgggcagag	ggtcaccatc												60
		tcttgttctg	gaagcagctc	caacatcgga	agtaatactg	taaactggta	ccggcagctc												120
		ccaggaacgg	ccccaaact	cctcatctat	agtaataatc	agcggccctc	aggggtcctt												180
30		gaccgattct	ctggctccaa	gtctggcacc	tcagcctccc	tggccatcag	tgggctccag												240
		tctgaggatg	aggctgatta	ttactgtgca	gcatgggatg	acagcctgaa	tgggtgtgga												300
		ttcggcggag	ggaccaagct	gaccgtccta	ggt														333
	<210>	21																	
	<211>	121																	
35	<212>	БЕЛОК																	
	<213>	Искусственная последовательность																	
	<220>																		
	<223>	Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид																	
40	<400>	21																	
		Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser		
		1				5					10					15			
		Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Gly	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr		
					20					25					30				
45		Ala	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met		
				35					40					45					
		Gly	Arg	Ile	Ile	Pro	Ile	Leu	Gly	Ile	Ala	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe		
				50				55					60						

RU 2 761 632 C2

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
5 Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Ser His Asp Met Trp Ser Glu Asp Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 22
10 <211> 112
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
15 полипептид
<400> 22
Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Arg Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 20 25 30
Ser Val Asn Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Pro Gly Val Pro Val Arg Phe Ser
50 55 60
25 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Asn Leu
85 90 95
Asn Val His Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
30 100 105 110
<210> 23
<211> 363
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
35 <220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
полинуклеотид
<400> 23
cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
40 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtat agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgcggtggt 300
tactactctc atgacatgtg gtctgaagat tgggggtcaag gtactctggt gaccgtctcc 360
45 tca 363
<210> 24
<211> 336
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид

5 <400> 24

```

ctgcctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc      60
tcttgttctg gacgcagttc caacatcggg agtaattctg ttaactggta tcgacaactc      120
ccaggagcgg cccccaaact cctcatctat agtaataatc agcggccccc aggggtccct      180
gtgcgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag      240
10 tctgaagatg aggccactta ttactgtgca acatgggatg acaatctgaa tgttcactat      300
gtcttcggaa ctgggaccaaa ggtcaccgctc ctaggt      336

```

<210> 25

<211> 125

<212> БЕЛОК

15 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид

<400> 25

```

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

```

<210> 26

<211> 117

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

40 <220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид

<400> 26

```

45 Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Ala Ser Leu Gly Ala
   1           5           10           15
   Ser Val Thr Leu Thr Cys Thr Leu Ser Ser Gly Tyr Ser Asn Tyr Lys
   20           25           30
   Val Asp Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Gly Pro Arg Phe Val Met

```


RU 2 761 632 C2

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
5 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
10 65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Gln Trp Gly Ser Ser Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
15 Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 30
<211> 108
<212> БЕЛОК
20 <213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид
<400> 30
25 Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
30 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
35 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105
<210> 31
40 <211> 354
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
45 полинуклеотид
<400> 31
caggtccagc tggtagcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggata caccttcacc ggctactata tgcaactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta acagtgggtgg cacaaactat 180
gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gcgctctcag 300
tggggttcctt cttgggatta ctgggggtcaa ggtactctgg tgaccgtctc ctca 354

5 <210> 32
<211> 324
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

10 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
полинуклеотид
<400> 32
gacatccagt tgaccscagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
15 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggagatcaa acgt 324

20 <210> 33
<211> 119
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>

25 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид
<400> 33
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
30 20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

35 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Ser Tyr His Leu Tyr Gly Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly
40 100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 34
<211> 117
45 <212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический

полипептид

<400> 34

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

5 Ser Val Thr Leu Thr Cys Thr Leu Ser Asn Asp Tyr Thr Asn Tyr Lys
 20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Gly Pro Arg Phe Val Met
 35 40 45

10 Arg Val Gly Pro Gly Gly Ile Val Gly Ser Lys Gly Asp Gly Ile Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Val Leu Gly Ser Gly Leu Asn Arg Tyr Leu Thr Ile
 65 70 75 80

Lys Asn Ile Gln Glu Glu Asp Glu Ser Asp Tyr His Cys Gly Ala Asp
 85 90 95

15 His Gly Thr Gly Ser Asn Phe Val Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
 115

<210> 35

20 <211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический

25 полинуклеотид

<400> 35

gagggtgcagc	tggtggagtc	cggggctgag	gtgaagaagc	ctggggcctc	agtgaaggtc	60
tcttgcaagg	cttctggata	caccttacc	ggctactata	tgactgggt	gcgacaggcc	120
cctggacaag	ggcttgagtg	gatgggatg	atcaacccta	acagtggtg	cacaaactat	180
30 gcacagaagt	ttcagggcag	ggtcaccatg	accagggaca	cgtccatcag	cacagcctac	240
atggagctga	gcaggctgag	atctgacgac	acggccgtat	attactgtgc	gcgctcttct	300
taccatctgt	acggttacga	ttcttgggg	caaggtactc	tggtgaccgt	ctcctca	357

<210> 36

<211> 351

35 <212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический

полинуклеотид

40 <400> 36

cagcctgtgc	tgactcagcc	accttctgca	tcagcctccc	tgggagcctc	ggtcactctc	60
acctgcaccc	tgagcaacga	ctacactaat	tataaagtgg	actggtacca	gcagagacca	120
gggaagggcc	cccggtttgt	gatgcgagtg	ggccctgggtg	ggattgtggg	atccaagggg	180
gatggcatcc	ctgatcgctt	ctcagtcttg	ggctcaggcc	tgaatcgata	cctgaccatc	240
45 aagaacatcc	aggaggagga	tgagagtgac	taccactgtg	gggcggacca	tggcaccggg	300
agcaacttcg	tgtacgtggt	cggcggaggg	accaagctga	ccgtcctagg	t	351

<210> 37

<211> 120

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид

5

<400> 37

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
10 20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Ser Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

15

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Pro Trp Thr Trp Tyr Ser Pro Tyr Asp Gln Trp Gly Gln
20 100 105 110

20

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 38

<211> 117

25

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид

30

<400> 38

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

Ser Val Thr Leu Thr Cys Thr Leu Ser Ser Gly Tyr Ser Asn Tyr Lys
20 25 30

35

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Gly Pro Arg Phe Leu Met
35 40 45

Arg Val Asp Thr Gly Gly Ile Val Gly Ser Lys Gly Asp Gly Ile Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Val Ser Gly Ser Gly Leu Asn Arg Tyr Leu Thr Ile
40 65 70 75 80

40

Lys Asn Ile Gln Glu Glu Asp Glu Ser Asp Tyr His Cys Gly Ala Asp
85 90 95

His Gly Ser Gly Ser Asn Phe Val Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
100 105 110

45

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 39

<211> 360

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полинуклеотид

5

<400> 39

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttagtac agcaaaactac 180
 10 gcaacaagaat tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gcgccagccg 300
 tggacttggg actctccgta cgatcagtggt ggtaaggta ctctggtgac cgtctcctca 360

<210> 40

<211> 351

15

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полинуклеотид

20

<400> 40

cagcctgtgc tgactcagcc accttctgca tcagcctccc tgggagcctc ggtcacactc 60
 acctgcacccc tgagcagcgg ctacagtaat tataaagtgg actggtatca acagagacca 120
 gggaagggcc cccggtttct gatgcgagta gacaccggtg ggattgtggg atccaagggg 180
 gatggcatcc ctgatcgctt ctacagtctcg ggctcaggtc tgaatcggta cctgaccatc 240
 25 aagaacattc aggaagagga tgagagtgc taccactgtg gggcagacca tggcagtggtg 300
 agcaacttcg tgtgggtggt cggcggaggg accaagctga ccgtcctagg t 351

<210> 41

<211> 117

<212> БЕЛОК

30

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид

<400> 41

35

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr 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 Thr Tyr
 20 25 30

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

40

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

45

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Gly Tyr Met Ile Asp Met Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 42

<211> 113

5 <212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид

10 <400> 42

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

15 Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

20 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 Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

25 Arg

<210> 43

<211> 351

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

30 <220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид

<400> 43

gaggtgcagc tgggtggagac tgggggaggc ctggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60

35 tctctgtgctg cctctggatt caccttttagc acctatgcc a tgacctgggt cgcaggct 120

ccagggaaagg ggctggagtg ggtctcagct attactcctg gtggtgatcg cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg tttcactatc tccagagaca attccaggaa cacgctgtat 240

ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gcgctactac 300

ggttacatga tcgatatgtg ggggtcaaggt actctggtga ccgtctctc a 351

40 <210> 44

<211> 339

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

45 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид

<400> 44

gatggttgta tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca ccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
 tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
 tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
 5 ctcacttttcg gcggagggac caaggtggaa atcaaacgt 339

<210> 45

<211> 118

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

10 <220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид

<400> 45

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

30 <210> 46

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

35 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид

<400> 46

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

	85	90	95	
	Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly			
	100	105	110	
	<210> 47			
5	<211> 354			
	<212> ДНК			
	<213> Искусственная последовательность			
	<220>			
10	<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид			
	<400> 47			
	cagatgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc		60	
	tcttgcaagg cttctggata caccttcacc ggctattatg tacactggtt gcgacaggcc		120	
	cctggacaag ggcttgagtg gatgggttg atcaacccta acagtggcgg cacaaacaat		180	
15	gcacaggagt ttcaaggcag gatcaccatg accagggaca cgtccatcaa cacagcctac		240	
	atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gcgctctcag		300	
	tggggtggtta cttacgatta ctgggggtcaa ggtactctgg tgaccgtctc ctca		354	
	<210> 48			
	<211> 333			
20	<212> ДНК			
	<213> Искусственная последовательность			
	<220>			
	<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид			
25	<400> 48			
	tcttatgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggacc cgggagag ggtcaccatc		60	
	tcttgttctg gaagcagctc caacatcggg agtaatactg taaactggta ccagcaggtc		120	
	ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat agtaataatc agcggccctc aggggtccct		180	
	gaccgattct ctggctccaa gtctggcgcc tcagcctccc tggccatcag ttggctccag		240	
30	tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgaa tggttgggtg		300	
	ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt		333	
	<210> 49			
	<211> 117			
	<212> БЕЛОК			
35	<213> Искусственная последовательность			
	<220>			
	<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид			
	<400> 49			
40	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu			
	1	5	10	15
	Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asp Phe Thr Thr Tyr			
	20	25	30	
	Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met			
45	35	40	45	
	Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Val			
	50	55	60	
	Arg Gly Arg Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Asn Thr Ala Tyr			

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полинуклеотид

<400> 52

5 caggctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
 tcttgttctg gaagcagctc caacatcggg agttatactg taagctggta ccagcaactc 120
 ccaggaacgg cccccaaatt cctcatctat tctaataatc agcggccctc aggggtccct 180
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag 240
 tctgaggatg aggctgatta ttactgtgct gcatgggatg acagcctgaa tggttatgtc 300
 ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta ggt 333

10 <210> 53

<211> 118

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

15 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид

<400> 53

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

<210> 54

35 <211> 105

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид

<400> 54

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

RU 2 761 632 C2

50 55 60
 Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala
 65 70 75 80
 Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Asn Thr Arg Ser Ser Thr Leu Val Phe Gly
 5 85 90 95
 Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105
 <210> 55
 <211> 354
 10 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полинуклеотид
 15 <400> 55
 gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag atgaagaagc ctggggcctc actgaagctc 60
 tcctgcaagg cttctggata caccttcacg gactactatg tatactggat gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtc catgggatgg atcaacccta acagtgggtg cacaaactat 180
 gcaacagaag ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
 20 atggagctga gcaggctgag atctgacgac accgccatgt attactgtgc gcgctcccag 300
 cgtgacgggtt acatggatta ctgggggtcaa ggtactctgg tgaccgtctc ctca 354
 <210> 56
 <211> 315
 <212> ДНК
 25 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полинуклеотид
 <400> 56
 30 caatctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgctctc ctggacagtc gategccatc 60
 tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggg tggatcaac agcaccagc caaagcccc 120
 aaactcatga tttatgagga cagtaagcgg ccctcagggg tttctaactg cttctctggc 180
 tccaagtctg gcaacacggc ctccctgacc atctctgggc tccaggctga ggacgaggct 240
 gattattact gcagctcaaa tacaagaagc agcactttgg tgttcggcgg agggaccaag 300
 35 ctgaccgtcc taggt 354
 <210> 57
 <211> 118
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 40 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид
 <400> 57
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 45 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met

RU 2 761 632 C2

35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Asp Arg Ile Thr Val Thr Arg Asp Thr Ser Ser Asn Thr Gly Tyr
 5 65 70 75 80
 Met Glu Leu Thr Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Pro Tyr Ser Gly Val Leu Asp Lys Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 10 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 58
 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 15 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид
 <400> 58
 20 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
 20 25 30
 Phe Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 25 35 40 45
 Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
 65 70 75 80
 30 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
 85 90 95
 Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 100 105 110
 <210> 59
 35 <211> 354
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 40 полинуклеотид
 <400> 59
 caggtccagc tggtagcagc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcttgcaagg cttctggata caccttcacc gactactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaac ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta acagtgggtg cacaaactat 180
 45 gcacagaagt ttcaggacag gatcacctgt accagggaca cctccagcaa cacaggctac 240
 atggagctga ccaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gcgctctccg 300
 tactctggtg ttctggataa atgggggtcaa ggtactctgg tgaccgtctc ctca 354
 <210> 60

<211> 336

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

5 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
полинуклеотид

<400> 60

	cagtctgtgc	tgacgcagcc	gccctcagtg	tctggggccc	cagggcagag	ggtcaccatc	60
	tcttgactg	ggagcagctc	саacatcggg	gcaggttttg	atgtacactg	gtaccagcag	120
10	cttccaggaа	cagcccccaа	actcctcatc	tatggtaaca	gcaatcggcc	ctcaggggtc	180
	cctgaccgat	tctctggctc	саagtctggc	acctcagcct	ccctggccat	cactggggtc	240
	caggctgagg	atgaggctga	ttattactgc	cagtcctatg	acagcagcct	gagtgggtat	300
	gtcttcggaa	ctgggaccaа	ggtcaccgtc	ctaggt			336

<210> 61

15 <211> 120

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

20 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид

<400> 61

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

<210> 62

<211> 112

40 <212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

45 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид

<400> 62

	Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln			
	1	5	10	15
	Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn			

RU 2 761 632 C2

	20		25		30	
	Tyr Val Phe Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu					
	35		40		45	
5	Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser					
	50		55		60	
	Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg					
	65		70		75	80
	Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu					
		85		90		95
10	Ser Ala Ser Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly					
		100		105		110
	<210> 63					
	<211> 360					
	<212> ДНК					
15	<213> Искусственная последовательность					
	<220>					
	<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид					
	<400> 63					
20	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc					60
	tcttgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc					120
	cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtag agcaaactac					180
	gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac					240
	atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgctctggt					300
25	tacggttctt accgttgga agattcttgg ggtcaaggta ctctggtgac cgtctcctca					360
	<210> 64					
	<211> 336					
	<212> ДНК					
	<213> Искусственная последовательность					
30	<220>					
	<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид					
	<400> 64					
	caggctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc					60
35	tcttgttctg gaagcagctc caacatcggga agtaattacg tattctggta ccagcagctc					120
	ccaggaacgg cccccaact cctcatctat agtaataatc agcggcctc aggggtcctt					180
	gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg					240
	tccgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgag tgcctcttat					300
	gttttcggaa ctgggacca ggtcaccgctc ctaggt					336
40	<210> 65					
	<211> 116					
	<212> БЕЛОК					
	<213> Искусственная последовательность					
	<220>					
45	<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид					
	<400> 65					
	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu					

RU 2 761 632 C2

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

15

115

<210> 66

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

20

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид

<400> 66

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

<210> 67

<211> 348

40

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид

45

<400> 67

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60
 tcctgtaagg gttctggata cagctttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120
 cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca cgtcaccatc tcagctgaca agtccatcag cactgcctac 240
ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gcgctactct 300
ggttctttcg ataactgggg tcaaggtact ctggtgaccg tctcctca 348
<210> 68
5 <211> 333
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
10 полинуклеотид
<400> 68
tcctatgagc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatg 60
tcttggtctg gaaccagctc caacatcggga agtcactctg taaactggta ccagcagctc 120
ccaggaacgg cccccaact cctcatctat actaataatc agcggccctc aggggtcctc 180
15 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tggcctccag 240
tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg gcagcctgaa tggctctgga 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333
<210> 69
<211> 21
20 <212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид
25 <400> 69
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Glu Met Ala
20
30 <210> 70
<211> 63
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
35 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
олигонуклеотид
<400> 70
tctagaggtg gtggtggtag cggcggcggc ggctctggtg gtggtggatc cctcgagatg 60
gcc 63
40 <210> 71
<211> 184
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens
<400> 71
45 Met Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser
1 5 10 15
Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr
20 25 30

RU 2 761 632 C2

Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser
 35 40 45
 Val Lys Gly Thr Asn Ala Ile Leu Trp Thr Cys Leu Gly Leu Ser Leu
 50 55 60
 5 Ile Ile Ser Leu Ala Val Phe Val Leu Met Phe Leu Leu Arg Lys Ile
 65 70 75 80
 Asn Ser Glu Pro Leu Lys Asp Glu Phe Lys Asn Thr Gly Ser Gly Leu
 85 90 95
 10 Leu Gly Met Ala Asn Ile Asp Leu Glu Lys Ser Arg Thr Gly Asp Glu
 100 105 110
 Ile Ile Leu Pro Arg Gly Leu Glu Tyr Thr Val Glu Glu Cys Thr Cys
 115 120 125
 Glu Asp Cys Ile Lys Ser Lys Pro Lys Val Asp Ser Asp His Cys Phe
 130 135 140
 15 Pro Leu Pro Ala Met Glu Glu Gly Ala Thr Ile Leu Val Thr Thr Lys
 145 150 155 160
 Thr Asn Asp Tyr Cys Lys Ser Leu Pro Ala Ala Leu Ser Ala Thr Glu
 165 170 175
 20 Ile Glu Lys Ser Ile Ser Ala Arg
 180
 <210> 72
 <211> 255
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 25 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид
 <400> 72
 30 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Arg Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly His Asn
 20 25 30
 Asp Val Ser Trp Tyr Gln His Leu Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu Leu
 35 35 40 45
 35 Ile Tyr Phe Asp Asp Leu Leu Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Ala Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
 65 70 75 80
 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu
 40 85 90 95
 Asn Ala Phe Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser
 100 105 110
 Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125
 45 Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val
 130 135 140
 Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser
 145 150 155 160

RU 2 761 632 C2

Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser
165 170 175
Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr
180 185 190
5 Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp
195 200 205
Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu
210 215 220
10 Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Gly Tyr Ser Tyr Tyr Gly
225 230 235 240
Tyr Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250 255
<210> 73
<211> 255
15 <212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид
20 <400> 73
Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Glu Ala Pro Arg Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30
25 Ala Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Phe Asp Asp Leu Leu Ser Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser
50 55 60
30 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser
100 105 110
35 Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val
130 135 140
40 Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser
145 150 155 160
Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser
165 170 175
Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr
180 185 190
45 Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp
195 200 205
Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu
210 215 220

RU 2 761 632 C2

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Gly Phe Ser Gly Ser Arg
 225 230 235 240
 Phe Tyr Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250 255

5 <210> 74
 <211> 254
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

10 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид
 <400> 74
 Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Thr Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 15 Arg Val Thr Val Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30
 Val Val Phe Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Val
 35 40 45
 20 Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Val Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
 65 70 75 80
 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95
 25 Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser
 100 105 110
 Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125
 30 Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
 130 135 140
 Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr
 145 150 155 160
 Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
 165 170 175
 35 Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr
 180 185 190
 Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr
 195 200 205
 40 Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
 210 215 220
 Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Lys Ser Ile Val Ser Tyr
 225 230 235 240
 Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250

45 <210> 75
 <211> 251
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид

<400> 75

```

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

```

<210> 76

<211> 255

<212> БЕЛОК

40 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид

<400> 76

```

45  Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
   1                    5                    10                    15
   Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
      20                    25                    30

```

RU 2 761 632 C2

Thr Val Asn Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 5 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
 65 70 75 80
 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95
 Asn Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
 10 100 105 110
 Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125
 Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys
 130 135 140
 15 Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr
 145 150 155 160
 Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
 165 170 175
 Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr
 20 180 185 190
 Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr
 195 200 205
 Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
 210 215 220
 25 Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Gly Tyr Glu Ser Trp Gly Ser Tyr Glu
 225 230 235 240
 Val Ile Asp Arg Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250 255
 <210> 77
 30 <211> 254
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 35 полипептид
 <400> 77
 Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Arg Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 40 20 25 30
 Ser Val Asn Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Pro Gly Val Pro Val Arg Phe Ser
 50 55 60
 45 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
 65 70 75 80
 Ser Glu Asp Glu Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Asn Leu
 85 90 95

RU 2 761 632 C2

Asn Val His Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 100 105 110
 Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125
 5 Ser Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
 130 135 140
 Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly
 145 150 155 160
 Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
 10 165 170 175
 Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn
 180 185 190
 Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser
 195 200 205
 15 Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
 210 215 220
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Ser His Asp Met Trp
 225 230 235 240
 Ser Glu Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 20 245 250
 <210> 78
 <211> 263
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 25 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид
 <400> 78
 Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Ala Ser Leu Gly Ala
 30 1 5 10 15
 Ser Val Thr Leu Thr Cys Thr Leu Ser Ser Gly Tyr Ser Asn Tyr Lys
 20 25 30
 Val Asp Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Gly Pro Arg Phe Val Met
 35 35 40 45
 Arg Val Gly Thr Gly Gly Ile Val Gly Ser Lys Gly Asp Gly Ile Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Val Leu Gly Ser Gly Leu Asn Arg Tyr Leu Thr Ile
 65 70 75 80
 Lys Asn Ile Gln Glu Glu Asp Glu Gly Asp Tyr His Cys Gly Ala Asp
 40 85 90 95
 His Gly Ser Gly Ser Asn Phe Val Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys
 100 105 110
 Val Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125
 45 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu
 130 135 140
 Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly Thr Leu Ser Leu Thr Cys
 145 150 155 160

RU 2 761 632 C2

Gly Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Asn Ser Asn Trp Trp Ser Trp Val
 165 170 175
 Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His
 180 185 190
 5 Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser Arg Val Thr Ile
 195 200 205
 Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
 210 215 220
 Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Asp Asn Trp
 10 225 230 235 240
 Lys Thr Pro Thr Thr Lys Ile Asp Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 245 250 255
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 260
 15 <210> 79
 <211> 247
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 20 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид
 <400> 79
 Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 25 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 30 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 Pro
 85 90 95
 35 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Arg Gly Gly
 100 105 110
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met
 115 120 125
 Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly
 40 130 135 140
 Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly
 145 150 155 160
 Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
 165 170 175
 45 Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys
 180 185 190
 Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala
 195 200 205

RU 2 761 632 C2

Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 210 215 220
 Cys Ala Arg Ser Gln Trp Gly Ser Ser Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 225 230 235 240
 5 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245
 <210> 80
 <211> 257
 <212> БЕЛОК
 10 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид
 <400> 80
 15 Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Ala Ser Leu Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Thr Leu Thr Cys Thr Leu Ser Asn Asp Tyr Thr Asn Tyr Lys
 20 25 30
 Val Asp Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Gly Pro Arg Phe Val Met
 20 35 40 45
 Arg Val Gly Pro Gly Gly Ile Val Gly Ser Lys Gly Asp Gly Ile Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Val Leu Gly Ser Gly Leu Asn Arg Tyr Leu Thr Ile
 65 70 75 80
 25 Lys Asn Ile Gln Glu Glu Asp Glu Ser Asp Tyr His Cys Gly Ala Asp
 85 90 95
 His Gly Thr Gly Ser Asn Phe Val Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 100 105 110
 Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 30 115 120 125
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Glu
 130 135 140
 Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys
 145 150 155 160
 35 Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg
 165 170 175
 Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn
 180 185 190
 Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met
 40 195 200 205
 Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu
 210 215 220
 Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ser Tyr His
 225 230 235 240
 45 Leu Tyr Gly Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 245 250 255
 Ser
 <210> 81

<211> 258

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

5 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид

<400> 81

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

40 Ser Ser

<210> 82

<211> 251

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

45 <220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид

<400> 82

RU 2 761 632 C2

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

<210> 83

<211> 250

35 <212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид

40 <400> 83

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

RU 2 761 632 C2

Gly Ser Lys Ser Gly Ala Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Trp Leu Gln
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
5 Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
100 105 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Leu Glu Met Ala Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
10 130 135 140
Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
145 150 155 160
Phe Thr Gly Tyr Tyr Val His Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
165 170 175
15 Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Asn
180 185 190
Ala Gln Glu Phe Gln Gly Arg Ile Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile
195 200 205
Asn Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala
20 210 215 220
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gln Trp Gly Gly Thr Tyr Asp Tyr Trp
225 230 235 240
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250
25 <210> 84
<211> 249
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
30 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид
<400> 84
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
35 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Tyr
20 25 30
Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Phe Leu
35 40 45
Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
40 50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
45 Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser
100 105 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

RU 2 761 632 C2

Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
 130 135 140
 Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asp
 145 150 155 160
 5 Phe Thr Thr Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
 165 170 175
 Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
 180 185 190
 Ser Pro Ser Val Arg Gly Arg Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
 10 195 200 205
 Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Glu Ala Ser Asp Thr Ala
 210 215 220
 Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Met Trp Thr Phe Ser Gln Asp Gly Trp Gly
 225 230 235 240
 15 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245
 <210> 85
 <211> 244
 <212> БЕЛОК
 20 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид
 <400> 85
 25 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Ala Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Ile Ala Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Trp Tyr
 20 25 30
 Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Asp Ser
 30 35 40 45
 Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly
 50 55 60
 Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala
 65 70 75 80
 35 Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Asn Thr Arg Ser Ser Thr Leu Val Phe Gly
 85 90 95
 Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser
 100 105 110
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val
 40 115 120 125
 Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys Lys Pro Gly Ala Ser Leu
 130 135 140
 Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Asp Tyr Tyr Val
 145 150 155 160
 45 Tyr Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Ser Met Gly Trp
 165 170 175
 Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly
 180 185 190

RU 2 761 632 C2

Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu
195 200 205

Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg
210 215 220

5 Ser Gln Arg Asp Gly Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
225 230 235 240

Thr Val Ser Ser
<210> 86
<211> 251

10 <212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
полипептид

15 <400> 86
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 20 25 30
Phe Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
25 65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
85 90 95
Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110
30 Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
130 135 140
Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 145 150 155 160
Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
165 170 175
Arg Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn
180 185 190
40 Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Asp Arg Ile Thr Val Thr Arg Asp Thr Ser
195 200 205
Ser Asn Thr Gly Tyr Met Glu Leu Thr Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr
210 215 220
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Tyr Ser Gly Val Leu Asp Lys
45 225 230 235 240
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250
<210> 87

<211> 253

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

5 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид

<400> 87

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

40 <210> 88

<211> 248

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

45 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид

<400> 88

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

RU 2 761 632 C2

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

245

<210> 89

<211> 9

<212> БЕЛОК

35 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид

<400> 89

40 Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn

1 5

<210> 90

<211> 7

<212> БЕЛОК

45 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид

<400> 90
Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn
1 5
<210> 91
5 <211> 13
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
10 пептид
<400> 91
Ala Arg Gln Gly Tyr Ser Tyr Tyr Gly Tyr Ser Asp Val
1 5 10
<210> 92
15 <211> 8
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
20 пептид
<400> 92
Ser Ser Asn Ile Gly His Asn Asp
1 5
<210> 93
25 <211> 3
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
30 пептид
<400> 93
Phe Asp Asp
1
<210> 94
35 <211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
40 пептид
<400> 94
Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu Asn Ala Phe Val
1 5 10
<210> 95
45 <211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 95
 Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn
 5 1 5
 <210> 96
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 10 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 96
 Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn
 15 1 5
 <210> 97
 <211> 13
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 20 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 97
 Ala Arg Tyr Gly Phe Ser Gly Ser Arg Phe Tyr Asp Thr
 25 1 5 10
 <210> 98
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 30 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 98
 Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Ala
 35 1 5
 <210> 99
 <211> 3
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 40 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 99
 Phe Asp Asp
 45 1
 <210> 100
 <211> 11
 <212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид
 5 <400> 100
 Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val
 1 5 10
 <210> 101
 <211> 8
 10 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид
 15 <400> 101
 Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
 1 5
 <210> 102
 <211> 8
 20 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид
 25 <400> 102
 Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala
 1 5
 <210> 103
 <211> 15
 30 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид
 35 <400> 103
 Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Lys Ser Ile Val Ser Tyr Met Asp Tyr
 1 5 10 15
 <210> 104
 <211> 8
 40 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид
 45 <400> 104
 Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Val
 1 5
 <210> 105

<211> 3
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
5 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид
<400> 105
Arg Asn Asn
1
10 <210> 106
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
15 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид
<400> 106
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Tyr Val
1 5 10
20 <210> 107
<211> 8
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
25 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид
<400> 107
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr
1 5
30 <210> 108
<211> 8
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
35 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид
<400> 108
Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr
1 5
40 <210> 109
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
45 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид
<400> 109
Ala Arg Ser Gln Trp Gly Gly Val Leu Asp Tyr

1 5 10
<210> 110
<211> 9
<212> БЕЛОК
5 <213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид
<400> 110
10 Ser Ser Asn Ile Gly Ala Arg Tyr Asp
1 5
<210> 111
<211> 3
<212> БЕЛОК
15 <213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид
<400> 111
20 Gly Asn Asn
1
<210> 112
<211> 11
<212> БЕЛОК
25 <213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид
<400> 112
30 Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10
<210> 113
<211> 8
<212> БЕЛОК
35 <213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид
<400> 113
40 Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5
<210> 114
<211> 8
<212> БЕЛОК
45 <213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид

<400> 114
Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala
1 5
<210> 115
5 <211> 16
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
10 пептид
<400> 115
Ala Arg Thr Gly Tyr Glu Ser Trp Gly Ser Tyr Glu Val Ile Asp Arg
1 5 10 15
<210> 116
15 <211> 8
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
20 пептид
<400> 116
Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr
1 5
<210> 117
25 <211> 3
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
30 пептид
<400> 117
Ser Asn Asn
1
<210> 118
35 <211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
40 пептид
<400> 118
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Val Val
1 5 10
<210> 119
45 <211> 8
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 119
 Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
 5 1 5
 <210> 120
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 10 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 120
 Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala
 15 1 5
 <210> 121
 <211> 14
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 20 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 121
 Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Ser His Asp Met Trp Ser Glu Asp
 25 1 5 10
 <210> 122
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 30 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 122
 Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Ser
 35 1 5
 <210> 123
 <211> 3
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 40 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 123
 Ser Asn Asn
 45 1
 <210> 124
 <211> 12
 <212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид
 5 <400> 124
 Ala Thr Trp Asp Asp Asn Leu Asn Val His Tyr Val
 1 5 10
 <210> 125
 <211> 9
 10 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид
 15 <400> 125
 Gly Gly Ser Ile Ser Asn Ser Asn Trp
 1 5
 <210> 126
 <211> 7
 20 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид
 25 <400> 126
 Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr
 1 5
 <210> 127
 <211> 18
 30 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид
 35 <400> 127
 Ala Arg Arg Asp Asn Trp Lys Thr Pro Thr Thr Lys Ile Asp Gly Phe
 1 5 10 15
 Asp Ile
 <210> 128
 40 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид
 45 <400> 128
 Ser Gly Tyr Ser Asn Tyr Lys
 1 5

<210> 129
<211> 8
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
5 <220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид
<400> 129
Val Gly Thr Gly Gly Ile Val Gly
10 1 5
<210> 130
<211> 13
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
15 <220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид
<400> 130
Gly Ala Asp His Gly Ser Gly Ser Asn Phe Val Tyr Val
20 1 5 10
<210> 131
<211> 8
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
25 <220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид
<400> 131
Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr
30 1 5
<210> 132
<211> 8
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
35 <220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид
<400> 132
Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr
40 1 5
<210> 133
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
45 <220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид
<400> 133

Ala Arg Ser Gln Trp Gly Ser Ser Trp Asp Tyr
1 5 10
<210> 134
<211> 6
5 <212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
10 <400> 134
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5
<210> 135
<211> 3
15 <212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
20 <400> 135
Ala Ala Ser
1
<210> 136
<211> 9
25 <212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
30 <400> 136
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr
1 5
<210> 137
<211> 8
35 <212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
40 <400> 137
Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr
1 5
<210> 138
<211> 8
45 <212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический

пептид
 <400> 138
 Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr
 1 5
 5 <210> 139
 <211> 12
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 10 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 139
 Ala Arg Ser Ser Tyr His Leu Tyr Gly Tyr Asp Ser
 1 5 10
 15 <210> 140
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 20 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 140
 Asn Asp Tyr Thr Asn Tyr Lys
 1 5
 25 <210> 141
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 30 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 141
 Val Gly Pro Gly Gly Ile Val Gly
 1 5
 35 <210> 142
 <211> 13
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 40 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 142
 Gly Ala Asp His Gly Thr Gly Ser Asn Phe Val Tyr Val
 1 5 10
 45 <210> 143
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 143
 5 Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
 1 5
 <210> 144
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 10 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 144
 15 Ile Ile Pro Ile Phe Ser Thr Ala
 1 5
 <210> 145
 <211> 13
 <212> БЕЛОК
 20 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 145
 25 Ala Arg Gln Pro Trp Thr Trp Tyr Ser Pro Tyr Asp Gln
 1 5 10
 <210> 146
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 30 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 146
 35 Ser Gly Tyr Ser Asn Tyr Lys
 1 5
 <210> 147
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 40 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 147
 45 Val Asp Thr Gly Gly Ile Val Gly
 1 5
 <210> 148
 <211> 13

<212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 5 пептид
 <400> 148
 Gly Ala Asp His Gly Ser Gly Ser Asn Phe Val Trp Val
 1 5 10
 <210> 149
 10 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 15 пептид
 <400> 149
 Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala
 1 5
 <210> 150
 20 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 25 пептид
 <400> 150
 Ile Thr Pro Gly Gly Asp Arg Thr
 1 5
 <210> 151
 30 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 35 пептид
 <400> 151
 Ala Arg Tyr Tyr Gly Tyr Met Ile Asp Met
 1 5 10
 <210> 152
 40 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 45 пептид
 <400> 152
 Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
 1 5 10

<210> 153
<211> 3
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
5 <220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид
<400> 153
Leu Gly Ser
10 1
<210> 154
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
15 <220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид
<400> 154
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
20 1 5
<210> 155
<211> 8
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
25 <220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид
<400> 155
Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr
30 1 5
<210> 156
<211> 8
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
35 <220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид
<400> 156
Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr
40 1 5
<210> 157
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
45 <220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид
<400> 157

Ala Arg Ser Gln Trp Gly Gly Thr Tyr Asp Tyr
1 5 10
<210> 158
<211> 8
5 <212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
10 <400> 158
Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr
1 5
<210> 159
<211> 3
15 <212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
20 <400> 159
Ser Asn Asn
1
<210> 160
<211> 11
25 <212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
30 <400> 160
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Trp Val
1 5 10
<210> 161
<211> 8
35 <212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
40 <400> 161
Gly Tyr Asp Phe Thr Thr Tyr Trp
1 5
<210> 162
<211> 8
45 <212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический

пептид
 <400> 162
 Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
 1 5
 5 <210> 163
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 10 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 163
 Ala Arg Met Trp Thr Phe Ser Gln Asp Gly
 1 5 10
 15 <210> 164
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 20 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 164
 Ser Ser Asn Ile Gly Ser Tyr Thr
 1 5
 25 <210> 165
 <211> 3
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 30 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 165
 Ser Asn Asn
 1
 35 <210> 166
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 40 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 166
 Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val
 1 5 10
 45 <210> 167
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 167
 5 Gly Tyr Thr Phe Ile Asp Tyr Tyr
 1 5
 <210> 168
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 10 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 168
 15 Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr
 1 5
 <210> 169
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 20 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 169
 25 Ala Arg Ser Gln Arg Asp Gly Tyr Met Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 170
 <211> 9
 <212> БЕЛОК
 30 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 170
 35 Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp
 1 5
 <210> 171
 <211> 3
 <212> БЕЛОК
 40 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 171
 45 Glu Asp Ser
 1
 <210> 172
 <211> 10

<212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 5 пептид
 <400> 172
 Ser Ser Asn Thr Arg Ser Ser Thr Leu Val
 1 5 10
 <210> 173
 10 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 15 пептид
 <400> 173
 Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr
 1 5
 <210> 174
 20 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 25 пептид
 <400> 174
 Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr
 1 5
 <210> 175
 30 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 35 пептид
 <400> 175
 Ala Arg Ser Pro Tyr Ser Gly Val Leu Asp Lys
 1 5 10
 <210> 176
 40 <211> 9
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 45 пептид
 <400> 176
 Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Phe Asp
 1 5

<210> 177
 <211> 3
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 5 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 177
 Gly Asn Ser
 10 1
 <210> 178
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 15 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 178
 Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val
 20 1 5 10
 <210> 179
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 25 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 179
 Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
 30 1 5
 <210> 180
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 35 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 180
 Ile Ile Pro Ile Leu Gly Thr Ala
 40 1 5
 <210> 181
 <211> 13
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 45 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 181

Ala Arg Ser Gly Tyr Gly Ser Tyr Arg Trp Glu Asp Ser
 1 5 10
 <210> 182
 <211> 8
 5 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 10 <400> 182
 Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr
 1 5
 <210> 183
 <211> 3
 15 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 20 <400> 183
 Ser Asn Asn
 1
 <210> 184
 <211> 12
 25 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 30 <400> 184
 Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Ala Ser Tyr Val
 1 5 10
 <210> 185
 <211> 8
 35 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 40 <400> 185
 Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
 1 5
 <210> 186
 <211> 8
 45 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический

пептид
<400> 186
Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
1 5
5 <210> 187
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
10 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид
<400> 187
Ala Arg Tyr Ser Gly Ser Phe Asp Asn
1 5
15 <210> 188
<211> 8
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
20 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид
<400> 188
Ser Ser Asn Ile Gly Ser His Ser
1 5
25 <210> 189
<211> 3
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
30 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид
<400> 189
Thr Asn Asn
1
35 <210> 190
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
40 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид
<400> 190
Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu Asn Gly Leu Val
1 5 10
45 <210> 191
<211> 20
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид

<400> 191

5 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg
 20

<210> 192

10 <211> 60

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

15 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид

<400> 192

atggctctcc cagtgactgc cctactgctt ccctagcgc ttctcctgca tgcagctcgt 60

<210> 193

<211> 220

20 <212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 193

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

RU 2 761 632 C2

Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
 210 215 220
 <210> 194
 <211> 321
 5 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 194
 attgaagtta tgtatcctcc tccttaccta gacaatgaga agagcaatgg aaccattatc 60
 catgtgaaag ggaacacct ttgtccaagt cccctatttc cggaccttc taagcccttt 120
 10 tgggtgctgg tgggtggttg tggagtcctg gcttgctata gcttgctagt aacagtggcc 180
 tttattattt tctgggtgag gagtaagagg agcaggctcc tgcacagtga ctacatgaac 240
 atgactcccc gccgccccgg gccacccgc aagcattacc agccctatgc cccaccacgc 300
 gacttcgcag cctatcgcctc c 321
 <210> 195
 15 <211> 163
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 195
 Met Lys Trp Lys Ala Leu Phe Thr Ala Ala Ile Leu Gln Ala Gln Leu
 20 1 5 10 15
 Pro Ile Thr Glu Ala Gln Ser Phe Gly Leu Leu Asp Pro Lys Leu Cys
 20 25 30
 Tyr Leu Leu Asp Gly Ile Leu Phe Ile Tyr Gly Val Ile Leu Thr Ala
 35 40 45
 25 Leu Phe Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
 50 55 60
 Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
 65 70 75 80
 Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
 30 85 90 95
 Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
 100 105 110
 Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
 115 120 125
 35 Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
 130 135 140
 Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
 145 150 155 160
 Pro Pro Arg
 40 <210> 196
 <211> 339
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 196
 45 agagtgaagt tcagcaggag cgcagacgcc cccgcgtacc agcagggcca gaaccagctc 60
 tataacgagc tcaatctagg acgaagagag gactacgatg ttttgacaa gagacgtggc 120
 cgggaccctg agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat 180
 gaactgcaga aagataagat ggcggaggcc tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc 240

cggaggggca aggggcacga tggcctttac cagggtctca gtacagccac caaggacacc
tacgacgccc ttcacatgca ggccctgccc cctcgtctaa

<210> 197

<211> 255

5 <212> BEJOK

<213> Homo sapiens

<400> 197

Met Gly Asn Ser Cys Tyr Asn Ile Val Ala Thr Leu Leu Leu Val Leu
1 5 10 15

10 Asn Phe Glu Arg Thr Arg Ser Leu Gln Asp Pro Cys Ser Asn Cys Pro
20 25 30

Ala Gly Thr Phe Cys Asp Asn Asn Arg Asn Gln Ile Cys Ser Pro Cys
35 40 45

15 Pro Pro Asn Ser Phe Ser Ser Ala Gly Gly Gln Arg Thr Cys Asp Ile
50 55 60

Cys Arg Gln Cys Lys Gly Val Phe Arg Thr Arg Lys Glu Cys Ser Ser
65 70 75 80

Thr Ser Asn Ala Glu Cys Asp Cys Thr Pro Gly Phe His Cys Leu Gly
85 90 95

20 Ala Gly Cys Ser Met Cys Glu Gln Asp Cys Lys Gln Gly Gln Glu Leu
100 105 110

Thr Lys Lys Gly Cys Lys Asp Cys Cys Phe Gly Thr Phe Asn Asp Gln
115 120 125

25 Lys Arg Gly Ile Cys Arg Pro Trp Thr Asn Cys Ser Leu Asp Gly Lys
130 135 140

Ser Val Leu Val Asn Gly Thr Lys Glu Arg Asp Val Val Cys Gly Pro
145 150 155 160

Ser Pro Ala Asp Leu Ser Pro Gly Ala Ser Ser Val Thr Pro Pro Ala
165 170 175

30 Pro Ala Arg Glu Pro Gly His Ser Pro Gln Ile Ile Ser Phe Phe Leu
180 185 190

Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu
195 200 205

35 Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe
210 215 220

Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
225 230 235 240

Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
245 250 255

40 <210> 198

<211> 277

<212> BEJOK

<213> Homo sapiens

<400> 198

45 Met Cys Val Gly Ala Arg Arg Leu Gly Arg Gly Pro Cys Ala Ala Leu
1 5 10 15

Leu Leu Leu Gly Leu Gly Leu Ser Thr Val Thr Gly Leu His Cys Val
20 25 30

RU 2 761 632 C2

Gly Asp Thr Tyr Pro Ser Asn Asp Arg Cys Cys His Glu Cys Arg Pro
 35 40 45
 Gly Asn Gly Met Val Ser Arg Cys Ser Arg Ser Gln Asn Thr Val Cys
 50 55 60
 5 Arg Pro Cys Gly Pro Gly Phe Tyr Asn Asp Val Val Ser Ser Lys Pro
 65 70 75 80
 Cys Lys Pro Cys Thr Trp Cys Asn Leu Arg Ser Gly Ser Glu Arg Lys
 85 90 95
 Gln Leu Cys Thr Ala Thr Gln Asp Thr Val Cys Arg Cys Arg Ala Gly
 10 100 105 110
 Thr Gln Pro Leu Asp Ser Tyr Lys Pro Gly Val Asp Cys Ala Pro Cys
 115 120 125
 Pro Pro Gly His Phe Ser Pro Gly Asp Asn Gln Ala Cys Lys Pro Trp
 130 135 140
 15 Thr Asn Cys Thr Leu Ala Gly Lys His Thr Leu Gln Pro Ala Ser Asn
 145 150 155 160
 Ser Ser Asp Ala Ile Cys Glu Asp Arg Asp Pro Pro Ala Thr Gln Pro
 165 170 175
 Gln Glu Thr Gln Gly Pro Pro Ala Arg Pro Ile Thr Val Gln Pro Thr
 20 180 185 190
 Glu Ala Trp Pro Arg Thr Ser Gln Gly Pro Ser Thr Arg Pro Val Glu
 195 200 205
 Val Pro Gly Gly Arg Ala Val Ala Ala Ile Leu Gly Leu Gly Leu Val
 210 215 220
 25 Leu Gly Leu Leu Gly Pro Leu Ala Ile Leu Leu Ala Leu Tyr Leu Leu
 225 230 235 240
 Arg Arg Asp Gln Arg Leu Pro Pro Asp Ala His Lys Pro Pro Gly Gly
 245 250 255
 Gly Ser Phe Arg Thr Pro Ile Gln Glu Glu Gln Ala Asp Ala His Ser
 30 260 265 270
 Thr Leu Ala Lys Ile
 275
 <210> 199
 <211> 199
 35 <212> BEJOK
 <213> Homo sapiens
 <400> 199
 Met Lys Ser Gly Leu Trp Tyr Phe Phe Leu Phe Cys Leu Arg Ile Lys
 1 5 10 15
 40 Val Leu Thr Gly Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asn Tyr Glu Met Phe Ile
 20 25 30
 Phe His Asn Gly Gly Val Gln Ile Leu Cys Lys Tyr Pro Asp Ile Val
 35 40 45
 Gln Gln Phe Lys Met Gln Leu Leu Lys Gly Gly Gln Ile Leu Cys Asp
 45 50 55 60
 Leu Thr Lys Thr Lys Gly Ser Gly Asn Thr Val Ser Ile Lys Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Phe Cys His Ser Gln Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu

RU 2 761 632 C2

				85					90				95			
	Tyr	Asn	Leu	Asp	His	Ser	His	Ala	Asn	Tyr	Tyr	Phe	Cys	Asn	Leu	Ser
				100					105					110		
5	Ile	Phe	Asp	Pro	Pro	Pro	Phe	Lys	Val	Thr	Leu	Thr	Gly	Gly	Tyr	Leu
			115					120					125			
	His	Ile	Tyr	Glu	Ser	Gln	Leu	Cys	Cys	Gln	Leu	Lys	Phe	Trp	Leu	Pro
			130				135					140				
	Ile	Gly	Cys	Ala	Ala	Phe	Val	Val	Val	Cys	Ile	Leu	Gly	Cys	Ile	Leu
	145					150					155					160
10	Ile	Cys	Trp	Leu	Thr	Lys	Lys	Lys	Tyr	Ser	Ser	Ser	Val	His	Asp	Pro
				165					170					175		
	Asn	Gly	Glu	Tyr	Met	Phe	Met	Arg	Ala	Val	Asn	Thr	Ala	Lys	Lys	Ser
			180					185					190			
	Arg	Leu	Thr	Asp	Val	Thr	Leu									
15			195													
	<210>	200														
	<211>	223														
	<212>	BEJOK														
	<213>	Homo sapiens														
20	<400>	200														
	Met	Ala	Cys	Leu	Gly	Phe	Gln	Arg	His	Lys	Ala	Gln	Leu	Asn	Leu	Ala
	1			5						10				15		
	Thr	Arg	Thr	Trp	Pro	Cys	Thr	Leu	Leu	Phe	Phe	Leu	Leu	Phe	Ile	Pro
			20					25					30			
25	Val	Phe	Cys	Lys	Ala	Met	His	Val	Ala	Gln	Pro	Ala	Val	Val	Leu	Ala
			35				40					45				
	Ser	Ser	Arg	Gly	Ile	Ala	Ser	Phe	Val	Cys	Glu	Tyr	Ala	Ser	Pro	Gly
	50					55					60					
	Lys	Ala	Thr	Glu	Val	Arg	Val	Thr	Val	Leu	Arg	Gln	Ala	Asp	Ser	Gln
30	65				70					75					80	
	Val	Thr	Glu	Val	Cys	Ala	Ala	Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr
				85						90				95		
	Phe	Leu	Asp	Asp	Ser	Ile	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Gly	Asn	Gln	Val
			100						105					110		
35	Asn	Leu	Thr	Ile	Gln	Gly	Leu	Arg	Ala	Met	Asp	Thr	Gly	Leu	Tyr	Ile
			115				120						125			
	Cys	Lys	Val	Glu	Leu	Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Leu	Gly	Ile	Gly
	130					135					140					
	Asn	Gly	Thr	Gln	Ile	Tyr	Val	Ile	Asp	Pro	Glu	Pro	Cys	Pro	Asp	Ser
40	145				150						155				160	
	Asp	Phe	Leu	Leu	Trp	Ile	Leu	Ala	Ala	Val	Ser	Ser	Gly	Leu	Phe	Phe
			165							170				175		
	Tyr	Ser	Phe	Leu	Leu	Thr	Ala	Val	Ser	Leu	Ser	Lys	Met	Leu	Lys	Lys
			180						185					190		
45	Arg	Ser	Pro	Leu	Thr	Thr	Gly	Val	Tyr	Val	Lys	Met	Pro	Pro	Thr	Glu
			195				200						205			
	Pro	Glu	Cys	Glu	Lys	Gln	Phe	Gln	Pro	Tyr	Phe	Ile	Pro	Ile	Asn	
	210					215						220				

RU 2 761 632 C2

<210> 201
 <211> 288
 <212> BEJOK
 <213> Homo sapiens

5 <400> 201
 Met Gln Ile Pro Gln Ala Pro Trp Pro Val Val Trp Ala Val Leu Gln
 1 5 10 15
 Leu Gly Trp Arg Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp
 20 25 30
 10 Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp
 35 40 45
 Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val
 50 55 60
 Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala
 15 65 70 75 80
 Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg
 85 90 95
 Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg
 100 105 110
 20 Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu
 115 120 125
 Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val
 130 135 140
 Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro
 145 150 155 160
 25 Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly
 165 170 175
 Leu Leu Gly Ser Leu Val Leu Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile Cys
 180 185 190
 30 Ser Arg Ala Ala Arg Gly Thr Ile Gly Ala Arg Arg Thr Gly Gln Pro
 195 200 205
 Leu Lys Glu Asp Pro Ser Ala Val Pro Val Phe Ser Val Asp Tyr Gly
 210 215 220
 Glu Leu Asp Phe Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Val Pro
 225 230 235 240
 35 Cys Val Pro Glu Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly
 245 250 255
 Met Gly Thr Ser Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg
 260 265 270
 40 Ser Ala Gln Pro Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
 275 280 285

<210> 202
 <211> 525
 <212> BEJOK
 <213> Homo sapiens

45 <400> 202
 Met Trp Glu Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Phe Leu Gln Pro Leu Trp
 1 5 10 15

RU 2 761 632 C2

Val Ala Pro Val Lys Pro Leu Gln Pro Gly Ala Glu Val Pro Val Val
 20 25 30
 Trp Ala Gln Glu Gly Ala Pro Ala Gln Leu Pro Cys Ser Pro Thr Ile
 35 40 45
 5 Pro Leu Gln Asp Leu Ser Leu Leu Arg Arg Ala Gly Val Thr Trp Gln
 50 55 60
 His Gln Pro Asp Ser Gly Pro Pro Ala Ala Ala Pro Gly His Pro Leu
 65 70 75 80
 Ala Pro Gly Pro His Pro Ala Ala Pro Ser Ser Trp Gly Pro Arg Pro
 10 85 90 95
 Arg Arg Tyr Thr Val Leu Ser Val Gly Pro Gly Gly Leu Arg Ser Gly
 100 105 110
 Arg Leu Pro Leu Gln Pro Arg Val Gln Leu Asp Glu Arg Gly Arg Gln
 115 120 125
 15 Arg Gly Asp Phe Ser Leu Trp Leu Arg Pro Ala Arg Arg Ala Asp Ala
 130 135 140
 Gly Glu Tyr Arg Ala Ala Val His Leu Arg Asp Arg Ala Leu Ser Cys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Leu Arg Leu Gly Gln Ala Ser Met Thr Ala Ser Pro Pro
 20 165 170 175
 Gly Ser Leu Arg Ala Ser Asp Trp Val Ile Leu Asn Cys Ser Phe Ser
 180 185 190
 Arg Pro Asp Arg Pro Ala Ser Val His Trp Phe Arg Asn Arg Gly Gln
 195 200 205
 25 Gly Arg Val Pro Val Arg Glu Ser Pro His His His Leu Ala Glu Ser
 210 215 220
 Phe Leu Phe Leu Pro Gln Val Ser Pro Met Asp Ser Gly Pro Trp Gly
 225 230 235 240
 Cys Ile Leu Thr Tyr Arg Asp Gly Phe Asn Val Ser Ile Met Tyr Asn
 30 245 250 255
 Leu Thr Val Leu Gly Leu Glu Pro Pro Thr Pro Leu Thr Val Tyr Ala
 260 265 270
 Gly Ala Gly Ser Arg Val Gly Leu Pro Cys Arg Leu Pro Ala Gly Val
 275 280 285
 35 Gly Thr Arg Ser Phe Leu Thr Ala Lys Trp Thr Pro Pro Gly Gly Gly
 290 295 300
 Pro Asp Leu Leu Val Thr Gly Asp Asn Gly Asp Phe Thr Leu Arg Leu
 305 310 315 320
 Glu Asp Val Ser Gln Ala Gln Ala Gly Thr Tyr Thr Cys His Ile His
 40 325 330 335
 Leu Gln Glu Gln Gln Leu Asn Ala Thr Val Thr Leu Ala Ile Ile Thr
 340 345 350
 Val Thr Pro Lys Ser Phe Gly Ser Pro Gly Ser Leu Gly Lys Leu Leu
 355 360 365
 45 Cys Glu Val Thr Pro Val Ser Gly Gln Glu Arg Phe Val Trp Ser Ser
 370 375 380
 Leu Asp Thr Pro Ser Gln Arg Ser Phe Ser Gly Pro Trp Leu Glu Ala
 385 390 395 400

RU 2 761 632 C2

Gln Glu Ala Gln Leu Leu Ser Gln Pro Trp Gln Cys Gln Leu Tyr Gln
 405 410 415
 Gly Glu Arg Leu Leu Gly Ala Ala Val Tyr Phe Thr Glu Leu Ser Ser
 420 425 430
 5 Pro Gly Ala Gln Arg Ser Gly Arg Ala Pro Gly Ala Leu Pro Ala Gly
 435 440 445
 His Leu Leu Leu Phe Leu Ile Leu Gly Val Leu Ser Leu Leu Leu Leu
 450 455 460
 10 Val Thr Gly Ala Phe Gly Phe His Leu Trp Arg Arg Gln Trp Arg Pro
 465 470 475 480
 Arg Arg Phe Ser Ala Leu Glu Gln Gly Ile His Pro Pro Gln Ala Gln
 485 490 495
 Ser Lys Ile Glu Glu Leu Glu Gln Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro
 500 505 510
 15 Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Gln Leu
 515 520 525
 <210> 203
 <211> 370
 <212> BEJOK
 20 <213> Homo sapiens
 <400> 203
 Met Leu Gly Gln Val Val Thr Leu Ile Leu 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
 25 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
 30 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
 35 100 105 110
 Ser Gly Lys Val Gln Thr Ala Thr Phe Gln Val Phe Val Phe Glu Ser
 115 120 125
 Leu Leu Pro Asp Lys Val Glu Lys Pro Arg Leu Gln Gly Gln Gly Lys
 130 135 140
 40 Ile Leu Asp Arg Gly Arg Cys Gln Val Ala Leu Ser Cys Leu Val Ser
 145 150 155 160
 Arg Asp Gly Asn Val Ser Tyr Ala Trp Tyr Arg Gly Ser Lys Leu Ile
 165 170 175
 Gln Thr Ala Gly Asn Leu Thr Tyr Leu Asp Glu Glu Val Asp Ile Asn
 45 180 185 190
 Gly Thr His Thr Tyr Thr Cys Asn Val Ser Asn Pro Val Ser Trp Glu
 195 200 205
 Ser His Thr Leu Asn Leu Thr Gln Asp Cys Gln Asn Ala His Gln Glu

RU 2 761 632 C2

	210		215		220												
	Phe	Arg	Phe	Trp	Pro	Phe	Leu	Val	Ile	Ile	Val	Ile	Leu	Ser	Ala	Leu	
	225					230					235					240	
	Phe	Leu	Gly	Thr	Leu	Ala	Cys	Phe	Cys	Val	Trp	Arg	Arg	Lys	Arg	Lys	
5					245					250				255			
	Glu	Lys	Gln	Ser	Glu	Thr	Ser	Pro	Lys	Glu	Phe	Leu	Thr	Ile	Tyr	Glu	
				260					265					270			
	Asp	Val	Lys	Asp	Leu	Lys	Thr	Arg	Arg	Asn	His	Glu	Gln	Glu	Gln	Thr	
				275				280						285			
10	Phe	Pro	Gly	Gly	Gly	Ser	Thr	Ile	Tyr	Ser	Met	Ile	Gln	Ser	Gln	Ser	
	290						295					300					
	Ser	Ala	Pro	Thr	Ser	Gln	Glu	Pro	Ala	Tyr	Thr	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ile	
	305					310					315				320		
	Gln	Pro	Ser	Arg	Lys	Ser	Gly	Ser	Arg	Lys	Arg	Asn	His	Ser	Pro	Ser	
15					325					330				335			
	Phe	Asn	Ser	Thr	Ile	Tyr	Glu	Val	Ile	Gly	Lys	Ser	Gln	Pro	Lys	Ala	
				340					345					350			
	Gln	Asn	Pro	Ala	Arg	Leu	Ser	Arg	Lys	Glu	Leu	Glu	Asn	Phe	Asp	Val	
				355				360						365			
20	Tyr	Ser															
	370																
	<210>	204															
	<211>	289															
	<212>	BEJOK															
25	<213>	Homo sapiens															
	<400>	204															
	Met	Lys	Thr	Leu	Pro	Ala	Met	Leu	Gly	Thr	Gly	Lys	Leu	Phe	Trp	Val	
	1				5					10					15		
	Phe	Phe	Leu	Ile	Pro	Tyr	Leu	Asp	Ile	Trp	Asn	Ile	His	Gly	Lys	Glu	
30				20					25					30			
	Ser	Cys	Asp	Val	Gln	Leu	Tyr	Ile	Lys	Arg	Gln	Ser	Glu	His	Ser	Ile	
			35					40					45				
	Leu	Ala	Gly	Asp	Pro	Phe	Glu	Leu	Glu	Cys	Pro	Val	Lys	Tyr	Cys	Ala	
	50						55					60					
35	Asn	Arg	Pro	His	Val	Thr	Trp	Cys	Lys	Leu	Asn	Gly	Thr	Thr	Cys	Val	
	65					70						75				80	
	Lys	Leu	Glu	Asp	Arg	Gln	Thr	Ser	Trp	Lys	Glu	Glu	Lys	Asn	Ile	Ser	
				85					90					95			
	Phe	Phe	Ile	Leu	His	Phe	Glu	Pro	Val	Leu	Pro	Asn	Asp	Asn	Gly	Ser	
40				100					105					110			
	Tyr	Arg	Cys	Ser	Ala	Asn	Phe	Gln	Ser	Asn	Leu	Ile	Glu	Ser	His	Ser	
				115					120				125				
	Thr	Thr	Leu	Tyr	Val	Thr	Asp	Val	Lys	Ser	Ala	Ser	Glu	Arg	Pro	Ser	
				130				135					140				
45	Lys	Asp	Glu	Met	Ala	Ser	Arg	Pro	Trp	Leu	Leu	Tyr	Arg	Leu	Leu	Pro	
	145					150						155				160	
	Leu	Gly	Gly	Leu	Pro	Leu	Leu	Ile	Thr	Thr	Cys	Phe	Cys	Leu	Phe	Cys	
				165					170						175		

RU 2 761 632 C2

Cys Leu Arg Arg His Gln Gly Lys Gln Asn Glu Leu Ser Asp Thr Ala
180 185 190

Gly Arg Glu Ile Asn Leu Val Asp Ala His Leu Lys Ser Glu Gln Thr
195 200 205

5 Glu Ala Ser Thr Arg Gln Asn Ser Gln Val Leu Leu Ser Glu Thr Gly
210 215 220

Ile Tyr Asp Asn Asp Pro Asp Leu Cys Phe Arg Met Gln Glu Gly Ser
225 230 235 240

10 Glu Val Tyr Ser Asn Pro Cys Leu Glu Glu Asn Lys Pro Gly Ile Val
245 250 255

Tyr Ala Ser Leu Asn His Ser Val Ile Gly Pro Asn Ser Arg Leu Ala
260 265 270

Arg Asn Val Lys Glu Ala Pro Thr Glu Tyr Ala Ser Ile Cys Val Arg
275 280 285

15 Ser
<210> 205
<211> 20
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

20 <220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид
<400> 205

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
25 1 5 10 15
Gly Ser Thr Gly
20

<210> 206
<211> 60

30 <212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
олигонуклеотид

35 <400> 206
atggaaacccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgccagg atccacagga 60
<210> 207
<211> 1398
<212> ДНК

40 <213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
полинуклеотид
<400> 207

45 caatctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgctctc ctggacagtc gatcgccatc 60
tctctgactg gaaccagcag tgacgttggg ttgtatcaac agcaccagg caaagcccc 120
aaactcatga tttatgagga cagtaagcgg ccctcagggg tttctaactg cttctctggc 180
tccaagtctg gcaacacggc ctccctgacc atctctgggc tccaggctga ggacgaggct 240

	gattattact	gcagctcaaa	tacaagaagc	agcacttttg	tgttcggcgg	agggaccaag	300
	ctgaccgtcc	taggttctag	aggtggtggt	ggtagcggcg	gcggcggctc	tggtggtggt	360
	ggatccctcg	agatggccga	agtgcagctg	gtgcagtctg	gggctgagat	gaagaagcct	420
	ggggcctcac	tgaagctctc	ctgcaaggct	tctggataca	ccttcatcga	ctactatgta	480
5	tactggatgc	gacaggcccc	tggacaaggg	cttgagtcca	tgggatggat	caaccctaac	540
	agtggtgcca	caaaactatg	acagaagtgt	cagggcaggg	tcacatgac	cagggacacg	600
	tccatcagca	cagcctacat	ggagctgagc	aggctgagat	ctgacgacac	cgccatgtat	660
	tactgtgcgc	gctcccagcg	tgacggttac	atggattact	ggggtcaagg	tactctggtg	720
	accgtctcct	cagcggcccg	aattgaagtt	atgtatcctc	ctccttacct	agacaatgag	780
10	aagagcaatg	gaaccattat	ccatgtgaaa	gggaaacacc	tttgtccaag	tcccctatth	840
	cccggacctt	ctaagccctt	ttgggtgctg	gtggtggttg	gtggagtcc	ggcttgctat	900
	agcttgctag	taacagtggc	ctttattatt	ttctgggtga	ggagtaagag	gagcaggctc	960
	ctgcacagtg	actacatgaa	catgactccc	cgccgccccg	ggcccaccg	caagcattac	1020
	cagccctatg	ccccaccacg	cgacttcgca	gcctatcgct	ccagagtgaa	gttcagcagg	1080
15	agcgcagacg	cccccgcgta	ccagcagggc	cagaaccagc	tctataacga	gctcaatcta	1140
	ggacgaagag	aggagtacga	tgttttggac	aagagacgtg	gccgggacc	tgagatgggg	1200
	ggaaagccga	gaaggaagaa	ccctcaggaa	ggcctgtaca	atgaactgca	gaaagataag	1260
	atggcggagg	cctacagtga	gattgggatg	aaaggcgagc	gccggagggg	caaggggcac	1320
	gatggccttt	accaggggtc	cagtacagcc	accaaggaca	cctacgacgc	ccttcacatg	1380
20	caggccctgc	cccctcgc					1398
	<210>	208					
	<211>	1419					
	<212>	ДНК					
	<213>	Искусственная последовательность					
25	<220>						
	<223>	Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид					
	<400>	208					
	cagtctgtgc	tgacgcagcc	gccctcagtg	tctggggccc	cagggcagag	ggtcaccatc	60
30	tcttgcaactg	ggagcagctc	caacatcggg	gcaggttttg	atgtacactg	gtaccagcag	120
	cttccaggaa	cagcccccaa	actcctcatc	tatggtaaca	gcaatcggcc	ctcaggggtc	180
	cctgaccgat	tctctggctc	caagtctggc	acctcagcct	ccttggccat	caactgggctc	240
	caggctgagg	atgaggctga	ttattactgc	cagtcctatg	acagcagcct	gagtggttat	300
	gtcttcggaa	ctgggacca	ggtcaccgtc	ctaggttcta	gaggtggtgg	tggtagcggc	360
35	ggcggcggct	ctggtggtgg	tggatccctc	gagatggccc	aggtccagct	ggtacagtct	420
	ggggctgagg	tgaagaagcc	tggggcctca	gtgaaggctc	cctgcaaggc	ttctggatac	480
	accttcaccg	actactatat	gcaactgggtg	cgacaggccc	ctggacaacg	gcttgagtgg	540
	atgggatgga	tcaaccctaa	cagtgggtgg	acaaactatg	cacagaagtt	tcaggacagg	600
	atcaccgtga	ccagggacac	ctccagcaac	acaggctaca	tggagctgac	caggctgaga	660
40	tctgacgaca	cggccgtgta	ttactgtgcg	cgctctccgt	actctggtgt	tctggataaa	720
	tggggtcaag	gtactctggt	gaccgtctcc	tcagcggccg	caattgaagt	tatgtatcct	780
	cctccttacc	tagacaatga	gaagagcaat	ggaaccatta	tccatgtgaa	agggaaacac	840
	ctttgtccaa	gtcccctatt	tcccggacct	tctaagccct	tttgggtgct	ggtggtggtt	900
	ggtggagtcc	tggtctgcta	tagcttgcta	gtaacagtgg	cctttattat	tttctgggtg	960
45	aggagtaaga	ggagcaggct	cctgcacagt	gactacatga	acatgactcc	ccgcccccc	1020
	gggcccacc	gcaagcatta	ccagccctat	gccccaccac	gcgacttcgc	agcctatcgc	1080
	tccagagtga	agttcagcag	gagcgcagac	gcccccgct	accagcaggg	ccagaaccag	1140
	ctctataacg	agctcaatct	aggacgaaga	gaggagtacg	atgttttgg	caagagacgt	1200

```

ggccgggacc ctgagatggg gggaaagccg agaaggaaga accctcagga aggcctgtac      1260
aatgaactgc agaaagataa gatggcggag gcctacagtg agattgggat gaaaggcgag      1320
cgccggaggg gcaaggggca cgatggcctt taccagggtc tcagtacagc caccaaggac      1380
acctacgacg cccttcacat gcaggccctg ccccctcgc                                1419
5 <210> 209
   <211> 1410
   <212> ДНК
   <213> Искусственная последовательность
   <220>
10 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
    полинуклеотид
   <400> 209
tcctatgagc tgactcagcc accctcagcg tctgggacc cgggagag ggtcaccatg      60
tcttgttctg gaaccagctc caacatcggg agtcaactctg taaactggta ccagcagctc      120
15 ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat actaataatc agcggccctc aggggtccct
gaccgattct ctggctcaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tggcctccag      240
tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg gcagcctgaa tggctctgga      300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggttctagag gtggtggtgg tagcggcggc      360
ggcggctctg gtggtggtgg atccctcgag atggccgagg tgcagctggt gcagtctgga      420
20 gcagaggtga aaaagcccgg ggagtctctg aagatctcct gtaagggttc tgatacagc
tttaccagct actggatcgg ctgggtgctc cagatgcccc ggaaggcct ggagtggatg      540
gggatcatct atcctggtga ctctgatacc agatacagcc cgtcctcca aggccacgtc      600
accatctcag ctgacaagtc catcagcact gcctacctgc agtggagcag cctgaaggcc      660
tcggacaccg ccatgtatta ctgtgcgcgc tactctggtt ctttcgataa ctggggctca      720
25 ggtactctgg tgaccgtctc ctcagcggcc gcaattgaag ttatgtatcc tcctccttac
ctagacaatg agaagagcaa tggaaaccatt atccatgtga aagggaaca ctttgtcca      840
agtcccctat ttcccggacc ttctaagccc ttttggtgct tgggtggtgg tggtgagtc      900
ctggcttgct atagcttgct agtaacagtg gcctttatta ttttctgggt gaggagtaag      960
aggagcaggc tcctgcacag tgactacatg aacatgactc cccgccgcc cgggccacc      1020
30 cgcaagcatt accagcccta tgccccacca cgcgacttcg cagcctatcg ctccagagtg
aagttcagca ggagcgcaga cgcggcgcg taccagcagg gccagaacca gctctataac      1140
gagctcaatc taggacgaag agaggagtac gatgttttg acaagagacg tggccgggac      1200
cctgagatgg ggggaaagcc gagaaggaag aaccctcagg aaggcctgta caatgaactg      1260
cagaaagata agatggcgga ggcctacagt gagattggga tgaaaggcga gcgccggagg      1320
35 ggcaaggggc acgatggcct ttaccagggt ctcagtacag ccaccaagga cacctacgac
gcccttcaca tgcaggccct gcccctcgc                                1410
<210> 210
<211> 15
<212> БЕЛОК
40 <213> Искусственная последовательность
   <220>
   <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
    пептид
   <400> 210
45 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
   1                5                10                15
<210> 211
<211> 45

```

<212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 5 олигонуклеотид
 <400> 211
 ggtggaggtg gatcaggtgg aggtggatct ggtggaggtg gatct 45
 <210> 212
 <211> 5
 10 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 15 <400> 212
 Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5
 <210> 213
 <211> 7
 20 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 25 <400> 213
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 1 5
 <210> 214
 <211> 9
 30 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 35 <400> 214
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
 1 5
 <210> 215
 <211> 10
 40 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 45 <400> 215
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10
 <210> 216

<211> 18
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 216
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly
 1 5 10 15
 10 Gly Ser
 <210> 217
 <211> 20
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 15 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 217
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 20 1 5 10 15
 Gly Gly Gly Ser
 20
 <210> 218
 <211> 25
 25 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 30 <400> 218
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 1 5 10 15
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 20 25
 35 <210> 219
 <211> 30
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 40 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид
 <400> 219
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 1 5 10 15
 45 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 20 25 30
 <210> 220
 <211> 35

<212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 5 полипептид
 <400> 220
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 1 5 10 15
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 10 20 25 30
 Gly Gly Ser
 35
 <210> 221
 <211> 15
 15 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 20 <400> 221
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 1 5 10 15
 <210> 222
 <211> 24
 25 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 30 <400> 222
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 1 5 10 15
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 20
 35 <210> 223
 <211> 62
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 40 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 полипептид
 <400> 223
 Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys
 1 5 10 15
 45 Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
 20 25 30
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu
 35 40 45

Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
 50 55 60

<210> 224
 <211> 6
 5 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид

10 <400> 224
 Gly Ser Gly Ser Gly Ser
 1 5
 <210> 225
 <211> 3
 15 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид

20 <400> 225
 Ala Ala Ala
 1
 <210> 226
 <211> 235
 25 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 226

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

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

40 Thr Phe Val Leu Thr Leu Ser Asp Phe Arg Arg Glu Asn Glu Gly Cys
 100 105 110
 Tyr Phe Cys Ser Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe
 115 120 125
 Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg
 45 130 135 140
 Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
 145 150 155 160
 Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly

RU 2 761 632 C2

		165		170		175										
	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr
				180					185					190		
	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Asn	His
5			195					200					205			
	Arg	Asn	Arg	Arg	Arg	Val	Cys	Lys	Cys	Pro	Arg	Pro	Val	Val	Lys	Ser
		210					215					220				
	Gly	Asp	Lys	Pro	Ser	Leu	Ser	Ala	Arg	Tyr	Val					
	225					230					235					
10	<210>	227														
	<211>	213														
	<212>	ДНК														
	<213>	Homo sapiens														
	<400>	227														
15	cccaccacga	cgccagcgcc	gcgaccacca	accccggcgc	ccacgatcgc	gtcgcagccc										60
	ctgtccctgc	gcccagaggc	gtgccggcca	gcgggcgggg	gcgcagtgca	cacgaggggg										120
	ctggacttcg	cctgtgatat	ctacatctgg	gcgcccctgg	ccgggacttg	tggggtcctt										180
	ctcctgtcac	tggttatcac	cctttactgc	aac												213
	<210>	228														
20	<211>	126														
	<212>	ДНК														
	<213>	Homo sapiens														
	<400>	228														
	aaacggggca	gaaagaagct	cctgtatata	ttcaaacaac	catttatgag	accagtacaa										60
25	actactcaag	aggaagatgg	ctgtagctgc	cgatttccag	aagaagaaga	aggaggatgt										120
	gaactg															126
	<210>	229														
	<211>	7671														
	<212>	ДНК														
30	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
	<223>	Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид														
	<400>	229														
35	ccttctctag	gcgcccccat	atggccatat	gagatcttat	atggggcacc	cccggcccctt										60
	gtaaacttcc	ctgaccctga	catgacaaga	gttactaaca	gcccctctct	ccaagctcac										120
	ttacaggctc	tctacttagt	ccagcacgaa	gtctggagac	ctctggcggc	agcctaccaa										180
	gaacaactgg	accgaccggt	gccgccacca	tggaaaccga	caccctgctg	ctgtgggtgc										240
	tgctgctgtg	ggtgccagga	tccacaggac	tgctgtgtct	gactcagcca	ccctcagcgt										300
40	ctgggacccc	cgggcagagg	gtcaccatct	cttgttctgg	acgcagttcc	aacatcggga										360
	gtaattctgt	taactgggat	cgacaactcc	caggagcggc	ccccaaactc	ctcatctata										420
	gtaataatca	gcgggcccca	ggggtccctg	tgcgattctc	tggctccaag	tctggcacct										480
	cagcctccct	ggccatcagt	gggctccagt	ctgaagatga	ggccacttat	tactgtgcaa										540
	catgggatga	caatctgaat	gttcaactatg	tcttcggaac	tgggaccaag	gtcaccgtcc										600
45	taggttctag	aggtggtggt	ggtagcggcg	gcggcggctc	tggtggtggt	ggatccctcg										660
	agatggccca	ggtgcagctg	gtgcagtctg	gggctgaggt	gaagaagcct	gggtcctcgg										720
	tgaaggtctc	ctgcaaggct	tctggaggca	ccttcagcag	ctatgctatc	agctgggtgc										780
	gacaggcccc	tggacaaggg	cttgagtgga	tgggaaggat	catccctatc	cttggtatag										840

	caaactacgc	acagaagttc	cagggcagag	tcacgattac	cgcggacaaa	tccacgagca	900
	cagcctacat	ggagctgagc	agcctgagat	ctgaggacac	ggcctgtgat	tactgtgctc	960
	gcggtggtta	ctactctcat	gacatgtggt	ctgaagattg	gggtcaaggt	actctggtga	1020
	ccgtctcctc	agcggccgca	cccaccacga	cgccagcgcc	gcgaccacca	accccggcgc	1080
5	ccacgatcgc	gtcgcagccc	ctgtccctgc	gccagagggc	gtgccggcca	gcggcggggg	1140
	gcgcagtgca	cacgaggggg	ctggacttcg	cctgtgatat	ctacatctgg	gcgcccctgg	1200
	ccgggacttg	tggggctcct	ctcctgtcac	tggttatcac	cctttactgc	aacaaacggg	1260
	gcagaaagaa	gctcctgtat	atattcaaac	aaccatttat	gagaccagta	caaactactc	1320
	aagaggaaga	tggctgtagc	tgccgatttc	cagaagaaga	agaaggagga	tgtgaactga	1380
10	gagtgaagtt	cagcaggagc	gcagagcccc	ccgcgtacca	gcagggccag	aaccagctct	1440
	ataacgagct	caatctagga	cgaagagagg	agtacgatgt	tttggacaag	agacgtggcc	1500
	gggaccctga	gatgggggga	aagccgagaa	ggaagaaccc	tcaggaaggc	ctgtacaatg	1560
	aactgcagaa	agataagatg	gcggaggcct	acagtgatag	tgggatgaaa	ggcgagcgcc	1620
	ggaggggcaa	ggggcacgat	ggcctttacc	aggtctcag	tacagccacc	aaggacacct	1680
15	acgacgccct	tcacatgcag	gccctgcccc	ctcgctaaca	gccactcgag	gatccggatt	1740
	agtccaattt	gttaaagaca	ggatatcagt	ggtccaggct	ctagttttga	ctcaacaata	1800
	tcaccagctg	aagcctatag	agtacgagcc	atagataaaa	taaaagattt	tatttagtct	1860
	ccagaaaaag	gggggaatga	aagaccccac	ctgtaggttt	ggcaagctag	cttaagtaac	1920
	gccattttgc	aaggcatgga	aaaatacata	actgagaata	gagaagttca	gatcaaggtc	1980
20	aggaacagat	ggaacagctg	aatatgggcc	aaacaggata	tctgtggtaa	gcagttcctg	2040
	ccccggctca	gggccaagaa	cagatggaac	agctgaatat	gggccaaca	ggatatctgt	2100
	ggtaagcagt	tcctgccccg	gctcagggcc	aagaacagat	ggtccccaga	tgcggtccag	2160
	ccctcagcag	tttctagaga	accatcagat	gtttccaggg	tgcccccaag	acctgaaatg	2220
	accctgtgcc	ttatttgaac	taaccaatca	gttcgcttct	cgcttctgtt	cgcgcgcttc	2280
25	tgtccccga	gctcaataaa	agagcccaca	accctcact	cggggcgcca	gtcctccgat	2340
	tgactgagtc	gccccgggtac	ccgtgtatcc	aataaacctt	cttgagttg	catccgactt	2400
	gtggtctcgc	tgttccttgg	gaggtctcc	tctgagtgat	tgactaccgg	tcagcggggg	2460
	tctttcacac	atgcagcatg	tatcaaaaatt	aatttggttt	ttttcttaa	gtatttacat	2520
	taaattggcca	tagtacttaa	agttacattg	gcttccttga	aataaacatg	gagtattcag	2580
30	aatgtgtcat	aaatatttct	aattttaaga	tagtatctcc	attggctttc	tactttttct	2640
	tttatttttt	tttgtcctct	gtcttccatt	tgttgttgtt	gttgtttgtt	tgtttgtttg	2700
	ttggttgggt	ggttaatttt	tttttaaaga	tcctacacta	tagttcaagc	tagactatta	2760
	gtactctgtg	aaccaggggt	gaccttgaag	tcatgggtag	cctgctgttt	tagccttccc	2820
	acatctaaga	ttacaggtat	gagctatcat	ttttggtata	ttgattgatt	gattgattga	2880
35	tgtgtgtgtg	tgtgattgtg	tttgtgtgtg	tgactgtgaa	aatgtgtgta	tgggtgtgtg	2940
	tgaatgtgtg	tatgtatgtg	tgtgtgtgag	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgca	tgtgtgtgtg	3000
	tgtgactgtg	tctatgtgta	tgactgtgtg	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	3060
	tgtgtgtgtg	ttgtgaaaaa	atattctatg	gtagtgagag	ccaacgctcc	ggctcagggtg	3120
	tcaggttggg	ttttgagaca	gagcttttca	cttagcttgg	aattcactgg	ccgtcgtttt	3180
40	acaacgtcgt	gactgggaaa	accctggcgt	tacccaactt	aatcgccttg	cagcacatcc	3240
	ccctttcgcc	agctggcgta	atagcgaaga	ggccccgacc	gatcgcctt	cccaacagtt	3300
	gcgcagcctg	aatggcgaat	ggcgcctgat	gcggtathtt	ctccttacgc	atctgtgctg	3360
	tatttcacac	cgcatatggt	gcaactctcag	tacaactctg	tctgatgccg	catagttaag	3420
	ccagccccga	caccgcgcaa	caccgcctga	cgcgccctga	cgggcttgtc	tgtcccggc	3480
45	atccgcttac	agacaagctg	tgaccgtctc	cgggagctgc	atgtgtcaga	ggttttcacc	3540
	gtcatcaccg	aaacgcgcga	tgacgaaaagg	gcctcgtgat	acgcctatht	ttataggtta	3600
	atgtcatgat	aataatgggt	tcttagacgt	caggtggcac	ttttcgggga	aatgtgctcg	3660
	gaacccttat	ttgtttatht	ttctaaaatac	attcaaatat	gtatccgctc	atgagacaat	3720

	aacctgata	aatgcttcaa	taatattgaa	aaaggaagag	tatgagtatt	caacatttcc	3780
	gtgtcgccct	tattcccttt	tttgcggcat	tttgccttcc	tgtttttgct	caccagaaa	3840
	cgctggtgaa	agtaaaagat	gctgaagatc	agttgggtgc	acgagtgggt	tacatcgaac	3900
	tggatctcaa	cagcggtaag	atccttgaga	gttttcgccc	cgaagaacgt	tttccaatga	3960
5	tgagcacttt	taaagttctg	ctatgtggcg	cggtattatc	ccgtattgac	gccgggcaag	4020
	agcaactcgg	tgcgccata	cactattctc	agaatgactt	ggttgagtac	tcaccagtca	4080
	cagaaaagca	tcttacggat	ggcatgacag	taagagaatt	atgcagtgct	gccataacca	4140
	tgagtgataa	cactgcggcc	aacttacttc	tgacaacgat	cggaggaccg	aaggagctaa	4200
	ccgctttttt	gcacaacatg	ggggatcatg	taactcgcct	tgatcgttgg	gaaccggagc	4260
10	tgaatgaagc	cataccaaac	gacgagcgtg	acaccacgat	gcctgtagca	atggcaacaa	4320
	cgttgcgcaa	actattaact	ggcgaactac	ttactctagc	ttcccggcaa	caattaatag	4380
	actggatgga	ggcggataaa	gttgcaggac	cacttctgcy	ctcggccctt	ccggctggct	4440
	ggtttattgc	tgataaatct	ggagccggtg	agcgtgggtc	tcgcggtatc	attgcagcac	4500
	tggggccaga	tggtaaagcc	tcccgtatcg	tagttatcta	cacgacgggg	agtcaggcaa	4560
15	ctatggatga	acgaaataga	cagatcgctg	agataggtgc	ctcactgatt	aagcattggt	4620
	aactgtcaga	ccaagtttac	tcatatatac	tttagattga	tttaaaactt	catttttaat	4680
	ttaaaaggat	ctaggtgaag	atcctttttg	ataatctcat	gaccaaatac	ccttaacgtg	4740
	agttttcggt	ccactgagcg	tcagaccccg	tagaaaagat	caaaggatct	tcttgagatc	4800
	ctttttttct	gcgcgtaatc	tgctgcttgc	aaacaaaaaa	accaccgcta	ccagcgggtg	4860
20	tttgtttgcc	ggatcaagag	ctaccaactc	tttttccgaa	ggtaactggc	ttcagcagag	4920
	cgcagatacc	aaataactgtc	cttctagtgt	agccgtagtt	aggccaccac	ttcaagaact	4980
	ctgtagcacc	gcctacatac	ctcgcctctg	taatcctggt	accagtggct	gctgccagtg	5040
	gcgataagtc	gtgtcttacc	gggttggtgact	caagacgata	gttaccggat	aaggcgcagc	5100
	ggtcgggctg	aacgggggggt	tcgtgcacac	agcccagctt	ggagcgaacg	acctacaccg	5160
25	aactgagata	cctacagcgt	gagcattgag	aaagcgccac	gcttcccga	gggagaaagg	5220
	cggacaggta	tccggtaagc	ggcagggctg	gaacaggaga	gcgcacgagg	gagcttccag	5280
	ggggaaacgc	ctggtatctt	tatagtcctg	tcgggtttcg	ccacctctga	cttgagcgtc	5340
	gatttttgtg	atgctcgtca	ggggggcgga	gcctatggaa	aaacgccagc	aacgcggcct	5400
	ttttacgggt	cctggccttt	tgctggcctt	ttgctcacat	gttctttcct	gcgttatccc	5460
30	ctgattctgt	ggataaccgt	attaccgcct	ttgagtgagc	tgataaccgct	cgccgcagcc	5520
	gaacgaccga	gcgcagcag	tcagtgagcg	aggaaagcga	agagcgcca	atacgcaaac	5580
	cgctctccc	cgcgcgttgg	ccgattcatt	aatgcagctg	gcacgacagg	tttcccgact	5640
	ggaaagcggg	cagtgagcgc	aacgcaatta	atgtgagtta	gctcactcat	taggcacccc	5700
	aggctttaca	ctttatgctt	ccggctcgta	tgttggtggt	aattgtgagc	ggataacaat	5760
35	ttcacacagg	aaacagctat	gaccatgatt	acgccaagct	ttgctcttag	gagtttccta	5820
	atacatccca	aactcaaata	tataaagcat	ttgacttggt	ctatgcccta	gggggcgggg	5880
	ggaagctaag	ccagcttttt	ttaacattta	aaatgttaat	tccattttta	atgcacagat	5940
	gtttttatatt	cataaggggt	tcaatgtgca	tgaatgctgc	aatattcctg	ttaccaaaagc	6000
	tagtataaat	aaaaatagat	aaacgtggaa	attacttaga	gtttctgtca	ttaacgtttc	6060
40	cttcctcagt	tgacaacata	aatgcgctgc	tgagcaagcc	agtttgcatc	tgtcaggatc	6120
	aatttcccat	tatgccagtc	atattaatta	ctagtcaatt	agttgatttt	tatttttgac	6180
	atatacatgt	gaatgaaaga	ccccacctgt	aggtttgga	agctagctta	agtaacgcca	6240
	ttttgcaagg	catggaaaaa	tacataactg	agaatagaaa	agttcagatc	aaggtcagga	6300
	acagatggaa	cagctgaata	tgggccaaac	aggatatctg	tggtaaagcag	ttcctgcccc	6360
45	ggctcagggc	caagaacaga	tggaacagct	gaatatgggc	caaacaggat	atctgtggta	6420
	agcagttcct	gccccggctc	agggccaaaga	acagatggtc	cccagatgcy	gtccagccct	6480
	cagcagtttc	tagagaacca	tcagatgttt	ccaggggtgcc	ccaaggacct	gaaatgacct	6540
	tgtgccttat	ttgaactaac	caatcagttc	gcttctcgc	tctgttcgcy	cgcttatgct	6600

ccccgagctc aataaaaagag cccacaaccc ctcaactcggg gcgccagtcc tccgattgac 6660
 tgagtcgccc gggtagcccg gtatccaata aaccctcttg cagttgcatc cgacttgtgg 6720
 tctcgctggt ccttgggagg gtctcctctg agtgattgac taccctgcag cgggggtctt 6780
 tcaattgggg gctcgtcccg gatcgggaga cccctgccc a gggaccaccg acccaccacc 6840
 5 gggaggtaag ctggccagca acttatctgt gtctgtccga ttgtctagt tctatgactg 6900
 attttatgcg cctgcgtcgg tactagttag ctaactagct ctgtatctgg cggaccctg 6960
 gtggaactga cgagtccgga acaccggcc gcaaccctgg gagacgtccc agggacttcg 7020
 ggggccggtt ttgtggccc acctgagtc taaaatccc atcgtttagg actctttggt 7080
 gcacccccct tagaggaggg atatgtggt ctggtaggag acgagaacct aaaacagttc 7140
 10 ccgctccgt ctgaattttt gctttcgggt tgggaccgaa gccgcgccgc gcgtctgtc 7200
 tgctgcagca tcgttctgtg ttgtctctgt ctgactgtgt ttctgtattt gtctgaaat 7260
 atgggcccgg gctagactgt taccactccc ttaagtttga ccttaggtca ctggaaagat 7320
 gtcgagcggg tcgctcaca ccagtcggta gatgtcaaga agagacgttg ggttaccttc 7380
 tgctctgcag aatggccaac ctttaacgtc ggatggccgc gagacggcac cttaaccga 7440
 15 gacctcatca cccagggtta gatcaaggtc ttttcacctg gcccgcatgg acaccagac 7500
 caggctccct acatcgtgac ctgggaagcc ttggcttttg acccccctcc ctgggtcaag 7560
 ccctttgtac accctaagcc tccgcctcct ctctctccat ccgccccgtc tctccccctt 7620
 gaacctcctc gttcgacccc gcctcgatcc tccctttatc cagccctcac t 7671
 <210> 230
 20 <211> 7653
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 25 полинуклеотид
 <400> 230
 ggcctctag ggcccccat atggccatat gagatcttat atggggcacc cccgccctt 60
 gtaaacttcc ctgaccctga catgacaaga gttactaaca gccctctct ccaagctcac 120
 ttacaggctc tctacttagt ccagcacgaa gtctggagac ctctggcggc agcctacaa 180
 30 gaacaactgg accgaccggt gccgccacca tggaaaccga caccctgctg ctgtgggtgc 240
 tgctgctgtg ggtgccagga tccacaggat cctatgagct gactcagcca ccctcagcgt 300
 ctgggacccc cgggcagagg gtcacatgt cttgttctgg aaccagctcc aacatcgga 360
 gtcactctgt aaactggtac cagcagctcc caggaacggc cccaaactc ctcatctata 420
 ctaataatca gcgccctca ggggtccctg accgattctc tggtccaag tctggcacct 480
 35 cagcctccct ggccatcagt ggcctccagt ctgaggatga ggctgattat tactgtgcag 540
 catgggatgg cagcctgaat ggtctggtat tcggcggagg gaccaagctg accgtcctag 600
 gttctagagg tgggtggtgg agcggcggcg gcggctctgg tgggtggtgga tcctcgaga 660
 tggccgaggt gcagctggtg cagtctggag cagaggtgaa aaagcccggg gagtctctga 720
 agatctcctg taagggttct ggatacagct ttaccagcta ctggatcggc tgggtgcgcc 780
 40 agatgcccgg gaaaggcctg gagtggatgg ggatcatcta tcctggtgac tctgatacca 840
 gatacagccc gtccttccaa ggccacgtca ccatctcagc tgacaagtcc atcagcactg 900
 cctacctgca gtggagcagc ctgaaggcct cggacaccgc catgtattac tgtgcgcgct 960
 actctggttc tttcgataac tggggtcaag gtactctggt gaccgtctcc tcagcggccg 1020
 caccaccac gacgccagcg ccgcgaccac caaccccggc gccacgatc gcgtcgcagc 1080
 45 ccctgtccct gcgccagag gcgtgccggc cagcggcggg gggcgcagtg cacacgagg 1140
 ggctggactt cgcctgtgat atctacatct gggcggccct ggccgggact tgtgggtcc 1200
 ttctcctgtc actggttacc accctttact gcaacaaacg gggcagaaag aagctcctgt 1260
 atatattcaa acaaccattt atgagaccag tacaactac tcaagaggaa gatggctgta 1320

	gctgccgatt	tccagaagaa	gaagaaggag	gatgtgaact	gagagtgaag	ttcagcagga	1380
	gcgcagagcc	ccccgcgtac	cagcagggcc	agaaccagct	ctataacgag	ctcaatctag	1440
	gacgaagaga	ggagtacgat	gttttgga	agagacgtgg	ccgggaccct	gagatggggg	1500
	gaaagccgag	aaggaagaac	cctcaggaag	gcctgtacaa	tgaactgcag	aaagataaga	1560
5	tggcggaggc	ctacagtgag	attgggatga	aaggcgagcg	ccggaggggc	aaggggcacg	1620
	atggccttta	ccaggggtctc	agtacagcca	ccaaggacac	ctacgacgcc	cttcacatgc	1680
	aggccctgcc	ccctcgctaa	cagccactcg	aggatccgga	ttagtccaat	ttgttaaaga	1740
	caggatatca	gtggtccag	ctctagtttt	gactcaacaa	tatcaccagc	tgaagcctat	1800
	agagtacgag	ccatagataa	aataaaagat	tttatttagt	ctccagaaaa	aggggggaat	1860
10	gaaagacccc	acctgtaggt	ttggcaagct	agcttaagta	acgccatfff	gcaaggcatg	1920
	gaaaaataca	taactgagaa	tagagaagtt	cagatcaagg	tcaggaacag	atggaacagc	1980
	tgaatatggg	ccaaacagga	tatctgtggt	aagcagttcc	tgccccggct	cagggccaag	2040
	aacagatgga	acagctgaat	atgggcaaaa	caggatatct	gtggtaagca	gttcctgccc	2100
	cggtccaggg	ccaagaacag	atgggtccca	gatgcggtcc	agccctcagc	agtttctaga	2160
15	gaaccatcag	atgtttccag	gggtgccccaa	ggacctgaaa	tgacctgtg	ccttatttga	2220
	actaaccaat	cagttcgctt	ctcgttctg	ttcgcgcgct	tctgctccc	gagctcaata	2280
	aaagagccca	caaccctca	ctcggggcgc	cagtcctccg	attgactgag	tcgcccgggt	2340
	accctgtgat	ccaataaacc	ctcttcagct	tgcatccgac	ttgtggtctc	gctgttcctt	2400
	gggagggtct	cctctgagtg	attgactacc	cgtcagcggg	ggtctttcac	acatgcagca	2460
20	tgtatcaaaa	ttaatttggt	tttttttctt	aagtatttac	attaaatggc	catagtactt	2520
	aaagttacat	tggcttcctt	gaaataaaca	tggagtattc	agaatgtgtc	ataaatatft	2580
	ctaattttaa	gatagtatct	ccattggctt	tctacttttt	cttttatttt	tttttgcct	2640
	ctgtcttcca	tttgttggtg	ttgttggttg	tttgtttggt	tgttggttg	ttggttaatt	2700
	tttttttaaa	gatcctacac	tatagttcaa	gctagactat	tagctactct	gtaaccagg	2760
25	gtgaccttga	agtcatgggt	agcctgctgt	tttagccttc	ccacatctaa	gattacaggt	2820
	atgagctatc	atfttttggt	tattgattga	ttgattgatt	gatgtgtgtg	tgtgtgattg	2880
	tgtttgtgtg	tgtgactgtg	aaaatgtgtg	tatgggtgtg	tgtgaatgtg	tgtatgtatg	2940
	tgtgtgtgtg	agtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	catgtgtgtg	tgtgtgactg	tgtctatgtg	3000
	tatgactgtg	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	tgttggtgaa	3060
30	aaatattcta	tggtagtgag	agccaacgct	ccggctcagg	tgtcaggttg	gtttttgaga	3120
	cagagtcttt	cacttagctt	ggaattcact	ggccgtcgtt	ttacaacgtc	gtgactggga	3180
	aaaccctggc	gttacccaac	ttaatcgctt	tgcagcacat	cccccttctg	ccagctggcg	3240
	taatagcgaa	gaggcccgca	ccgatcgccc	ttccaacag	ttgctcagcc	tgaatggcga	3300
	atggcgcttg	atgctgtatt	ttctccttac	gcatctgtgc	ggtatttcac	accgcatatg	3360
35	gtgcaactctc	agtacaatct	gctctgatgc	cgcatagtta	agccagcccc	gacaccgccc	3420
	aacaccgct	gacgcgccct	gacgggcttg	tctgctccc	gcatccgctt	acagacaagc	3480
	tgtgaccgtc	tccgggagct	gcatgtgtca	gaggttttca	ccgtcatcac	cgaaacgcgc	3540
	gatgacgaaa	gggcctcgtg	atacgcctat	ttttataggt	taatgtcatg	ataataatgg	3600
	tttcttagac	gtcaggtggc	acttttcggg	gaaatgtgcy	cggaaaccct	atttgtttat	3660
40	ttttctaaat	acattcaa	atgtatccgc	tcatgagaca	ataaccctga	taaagtcttc	3720
	aataatattg	aaaaaggaag	agtatgagta	ttcaacattt	ccgtgtcgc	cttattccct	3780
	tttttgccggc	atftttgcctt	cctgtttttg	ctcaccaga	aacgctggtg	aaagtaaaag	3840
	atgctgaaga	tcagttgggt	gcacgagtg	gttacatcga	actggatctc	aacagcggta	3900
	agatccttga	gagttttcgc	cccgaagaac	gttttccaat	gatgagcact	tttaaagtcc	3960
45	tgctatgtgg	cgcggtatta	tcccgtattg	acgccgggca	agagcaactc	ggtcgccgca	4020
	tacactattc	tcagaatgac	ttggttgagt	actcaccagt	cacagaaaag	catcttacgg	4080
	atggcatgac	agtaagagaa	ttatgcagtg	ctgccataac	catgagtgat	aacactgcgg	4140
	ccaacttact	tctgacaacg	atcggaggac	cgaaggagct	aaccgctttt	ttgcacaaca	4200

	tgggggatca	tgtaactcgc	cttgatcgtt	gggaaccgga	gctgaatgaa	gccataccaa	4260
	acgacgagcg	tgacaccacg	atgcctgtag	caatggcaac	aacgttgcg	aaactattaa	4320
	ctggcgaact	acttactcta	gcttcccggc	aacaattaat	agactggatg	gaggcggata	4380
	aagttgcagg	accacttctg	cgctcggccc	ttccggctgg	ctggtttatt	gctgataaat	4440
5	ctggagccgg	tgagcgtggg	tctcgcggta	tcattgcagc	actggggcca	gatggtaagc	4500
	cctcccgtat	cgtagttatc	tacacgacgg	ggagtcaggc	aactatggat	gaacgaaata	4560
	gacagatcgc	tgagataggt	gcctcactga	ttaagcattg	gtaactgtca	gaccaagttt	4620
	actcatatat	actttagatt	gatttaaaac	ttcattttta	atttaaaagg	atctaggtga	4680
	agatcctttt	tgataatctc	atgaccaaaa	tcccttaacg	tgagttttcg	ttccactgag	4740
10	cgtcagaccc	cgtagaaaag	atcaaaggat	cttcttgaga	tccttttttt	ctgcgcgtaa	4800
	tctgctgctt	gcaaacaaaa	aaaccaccgc	taccagcgg	ggtttgttt	ccgatcaag	4860
	agctaccaac	tctttttccg	aaggtaactg	gcttcagcag	agcgcagata	ccaataactg	4920
	tccttctagt	gtagccgtag	ttaggccacc	acttcaagaa	ctctgtagca	ccgcctacat	4980
	acctcgtctt	gctaactcctg	ttaccagtgg	ctgctgccag	tggcgataag	tcgtgtctta	5040
15	ccgggttgga	ctcaagacga	tagttaccgg	ataaggcgca	gcggtcgggc	tgaacggggg	5100
	gttcgtgcac	acagcccagc	ttggagcgaa	cgacctacac	cgaactgaga	tacctacagc	5160
	gtgagcattg	agaaagcgcc	acgcttccc	aagggagaaa	ggcggacagg	tatccggtaa	5220
	gcggcaggg	cggaacagga	gagcgcacga	gggagcttcc	aggggaaac	gcctggatc	5280
	tttatagtc	tgctcgggtt	cgccacctct	gacttgagcg	tcgattttt	tgatgctcgt	5340
20	cagggggcg	gagcctatgg	aaaaacgcca	gcaacgcggc	ctttttacgg	ttcctggcct	5400
	tttgcctggc	ttttgctcac	atgttctttc	ctgcgttatc	ccctgattct	gtggataacc	5460
	gtattaccgc	ctttgagtga	gctgataccg	ctcgcgcag	ccgaacgacc	gagcgcagcg	5520
	agtcagtgag	cgaggaaagc	gaagagcgcc	caatacgcga	accgcctctc	cccgcgcgtt	5580
	ggccgattca	ttaatgcagc	tggcacgaca	ggtttcccga	ctggaaagcg	ggcagtgagc	5640
25	gcaacgcaat	taatgtgagt	tagctcactc	attaggcacc	ccaggcttta	cactttatgc	5700
	ttccggctcg	tatgttggtg	ggaattgtga	gcggataaca	atttcacaca	ggaaacagct	5760
	atgaccatga	ttacgccaag	ctttgctctt	aggagtttcc	taatacatcc	caaactcaaa	5820
	tatataaagc	atgtgacttg	ttctatgccc	tagggggcgg	ggggaagcta	agccagcttt	5880
	ttttaacatt	taaaatgtta	attccatttt	aatgcacag	atgtttttat	ttcataagg	5940
30	tttcaatgtg	catgaatgct	gcaatattcc	tgttacccaa	gctagtataa	ataaaaatag	6000
	ataaacgtgg	aaattactta	gagtttctgt	cattaacggt	tccttcctca	gttgacaaca	6060
	taaatgcgct	gctgagcaag	ccagtttgca	tctgtcagga	tcaatttccc	attatgccag	6120
	tcatattaat	tactagtcaa	ttagttgatt	tttatttttg	acatacat	gtgaatgaaa	6180
	gacccacct	gtaggtttgg	caagctagct	taagtaacgc	cattttgcaa	ggcatggaaa	6240
35	aatacataac	tgagaataga	aaagttcaga	tcaaggtcag	gaacagatgg	aacagctgaa	6300
	tatgggcaa	acaggatata	tgtggtaagc	agttcctgcc	ccggctcagg	gccaagaaca	6360
	gatggaacag	ctgaatatgg	gccaaacagg	atatctgtgg	taagcagttc	ctgccccggc	6420
	tcagggcaa	gaacagatgg	tcccagatg	cggtccagcc	ctcagcagtt	tctagagaac	6480
	catcagatgt	ttccagggtg	ccccaaaggac	ctgaaatgac	cctgtgcctt	atgtgaaacta	6540
40	accaatcagt	tcgcttctcg	cttctgttcg	cgcgcttatg	ctccccgagc	tcaataaaag	6600
	agcccacaac	ccctcactcg	gggcgccag	cctccgattg	actgagtcgc	ccgggtaccc	6660
	gtgtatccaa	taaaccctct	tgcagttgca	tccgacttgt	ggtctcgcgtg	ttccttggga	6720
	gggtctcctc	tgagtgattg	actaccctgc	agcgggggtc	tttcatttgg	gggctcgtcc	6780
	gggatcggga	gacccctgcc	cagggaccac	cgaccacca	ccgggaggta	agctggccag	6840
45	caacttatct	gtgtctgtcc	gattgtctag	tgtctatgac	tgattttatg	cgctgcgtc	6900
	ggtactagtt	agctaactag	ctctgtatct	ggcggaccgg	tgggtgaaact	gacgagttcg	6960
	gaacacccgg	ccgcaaccct	gggagacgtc	ccagggactt	ccggggccgt	ttttgtggcc	7020
	cgacctgagt	cctaaaaatcc	cgatcgttta	ggactctttg	gtgcaccccc	cttagaggag	7080

	ggatatgtgg	ttctggtagg	agacgagaac	ctaaaacagt	tcccgcctcc	gtctgaattt	7140	
	ttgctttcgg	tttgggaccg	aagccgcgcc	gcgcgtcttg	tctgctgcag	catcgttctg	7200	
	tgttgctctct	gtctgactgt	gtttctgtat	ttgtctgaaa	atatgggccc	gggctagact	7260	
	gttaccactc	ccttaagttt	gaccttaggt	cactggaaaag	atgtcgagcg	gatcgctcac	7320	
5	aaccagtcgg	tagatgtcaa	gaagagacgt	tgggttacct	tctgctctgc	agaatggcca	7380	
	acctttaacg	tcggatggcc	gcgagacggc	acctttaacc	gagacctcat	caccaggtt	7440	
	aagatcaagg	tcttttcacc	tggcccgcac	ggacaccag	accaggtccc	ctacatcgctg	7500	
	acctgggaag	ccttggtctt	tgacccccct	ccctgggtca	agccctttgt	acaccctaag	7560	
	cctccgcctc	ctcttcctcc	atccgccccg	tctctcccc	ttgaacctcc	tcgttcgacc	7620	
10	ccgcctcgat	cctcccttta	tccagccctc	act			7653	
	<210>	231						
	<211>	7668						
	<212>	ДНК						
	<213>	Искусственная последовательность						
15	<220>							
	<223>	Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид						
	<400>	231						
	ccttctctag	gcgcccccat	atggccatat	gagatcttat	atggggcacc	cccgccctt	60	
20	gtaaacttcc	ctgaccctga	catgacaaga	gttactaaca	gccctctct	ccaagctcac	120	
	ttacaggctc	tctacttagt	ccagcacgaa	gtctggagac	ctctggcggc	agcctacaa	180	
	gaacaactgg	accgaccggt	gccgccacca	tggaaaccga	caccctgctg	ctgtgggtgc	240	
	tgctgctgtg	ggtgccagga	tccacaggac	aggctgtgct	gactcagcca	ccctcagcgt	300	
	ctgggacccc	cgggcagagg	gtcaccatct	cttgttctgg	aagcagctcc	aacatcgaa	360	
25	gtaattacgt	attctggtac	cagcagctcc	caggaacggc	ccccaaactc	ctcatctata	420	
	gtaataatca	gcggccctca	ggggtccctg	accgattctc	tggctccaag	tctggcacct	480	
	cagcctccct	ggccatcagt	gggctccggt	ccgaggatga	ggctgattat	tactgtgcag	540	
	catgggatga	cagcctgagt	gcctcttatg	ttttcggaac	tgggaccaag	gtcacctcc	600	
	taggttctag	aggtgggtgg	ggtagcggcg	gcggcggctc	tgggtgggtg	ggatccctcg	660	
30	agatggccca	ggtgcagctg	gtgcagctctg	gggctgaggt	gaagaagcct	gggtcctcgg	720	
	tgaaggctct	ctgcaaggct	tctggaggca	ccttcagcag	ctatgctatc	agctgggtgc	780	
	gacaggcccc	tggacaaggg	cttgagtggg	tgggaaggat	catccctatc	cttggtagag	840	
	caaactacgc	acagaagttc	cagggcagag	tcacgattac	cgcgacgaa	tccacgagca	900	
	cagcctacat	ggagctgagc	agcctgagat	ctgaggacac	ggccgtgtat	tactgtgcgc	960	
35	gctctgggta	cggttcttac	cggtgggaag	attcttgggg	tcaaggtact	ctgggtgaccg	1020	
	tctcctcagc	ggccgcaccc	accacgacgc	cagcgcgcgc	accaccaacc	ccggcgccca	1080	
	cgatcgcgct	gcagcccctg	tccctgcgcc	cagaggcgtg	ccggccagcg	gcggggggcg	1140	
	cagtgcacac	gagggggctg	gacttcgcct	gtgatatcta	catctgggcg	cccctggccg	1200	
	ggacttgtgg	ggtccttctc	ctgtcactgg	ttatcacctc	ttactgcaac	aaacggggca	1260	
40	gaaagaagct	cctgtatata	ttcaaacaac	catttatgag	accagtacaa	actactcaag	1320	
	aggaagatgg	ctgtagctgc	cgatttccag	aagaagaaga	aggaggatgt	gaactgagag	1380	
	tgaagttcag	caggagcgca	gagccccccg	cgtaccagca	gggcccagaac	cagctctata	1440	
	acgagctcaa	tctaggacga	agagaggagt	acgatgtttt	ggacaagaga	cgtggccggg	1500	
	accctgagat	ggggggaaaag	ccgagaagga	agaaccctca	ggaaggcctg	tacaatgaac	1560	
45	tgcagaaaga	taagatggcg	gaggcctaca	gtgagattgg	gatgaaaggc	gagcgcggga	1620	
	ggggcaaggg	gcacgatggc	ctttaccagg	gtctcagtac	agccaccaag	gacacctacg	1680	
	acgcccttca	catgcaggcc	ctgccccctc	gctaacagcc	actcgaggat	ccggattagt	1740	
	ccaatttggt	aaagacagga	tatcagtggt	ccaggctcta	gttttgactc	aacaatatca	1800	

	ccagctgaag	cctatagagt	acgagccata	gataaaataa	aagatTTTTat	ttagtctcca	1860
	gaaaaagggg	ggaatgaaag	acccacactg	taggtttggc	aagctagctt	aagtaacgcc	1920
	atTTTgcaag	gcatggaaaa	atacataact	gagaatagag	aagttcagat	caaggtcagg	1980
	aacagatgga	acagctgaat	atggggccaaa	caggatatct	gtggtaagca	gttctgccc	2040
5	cggctcaggg	ccaagaacag	atggaaacagc	tgaatatggg	ccaaacagga	tatctgtggt	2100
	aagcagttcc	tgccccggct	cagggccaag	aacagatggt	cccagatgc	ggccagccc	2160
	tcagcagttt	ctagagaacc	atcagatggt	tccaggtgc	ccaaggacc	tgaaatgacc	2220
	ctgtgcctta	tttgaactaa	ccaatcagtt	cgcttctcgc	ttctgttcgc	gcgcttctgc	2280
	tccccgagct	caataaaaga	gccacaacc	cctcactcgg	ggcgccagtc	ctccgattga	2340
10	ctgagtcgcc	cgggtacccg	tgtatccaat	aaacctctt	gcagttgcat	ccgacttgtg	2400
	gtctcgcgtg	tccttgggag	ggtctcctct	gagtgattga	ctaccctca	gcgggggtct	2460
	ttcacacatg	cagcatgtat	caaaaattaat	ttggTTTTt	ttcttaagta	tttacattaa	2520
	atggccatag	tacttaaagt	tacattggct	tccttgaat	aaacatggag	tattcagaat	2580
	gtgtcataaa	tatttctaata	tttaagatag	tatctccatt	ggcttctac	ttttctttt	2640
15	atTTTTTTTT	gtcctctgtc	ttccatttgt	tgttgttgtt	gtttgtttgt	ttgtttgttg	2700
	gttggttggt	taattTTTTt	ttaaagatcc	tacactatag	ttcaagctag	actattagct	2760
	actctgtaac	ccagggtgac	cttgaagtca	tgggtagcct	gctgttttag	cctccaca	2820
	tctaagatta	caggtatgag	ctatcatttt	tggatatattg	attgattgat	tgattgatgt	2880
	gtgtgtgtgt	gattgtgttt	gtgtgtgtga	ctgtgaaaat	gtgtgtatgg	gtgtgtgtga	2940
20	atgtgtgtat	gtatgtgtgt	gtgtgagtg	gtgtgtgtgt	gtgtgcatgt	gtgtgtgtgt	3000
	gactgtgtct	atgtgtatga	ctgtgtgtgt	gtgtgtgtgt	gtgtgtgtgt	gtgtgtgtgt	3060
	gtgtgtgttg	tgaaaaaata	ttctatggta	gtgagagcca	acgctccggc	tcaggtgtca	3120
	ggttggTTTT	tgagacagag	tctttcactt	agcttggaaat	tactggccg	tcgttttaca	3180
	acgtcgtgac	tgggaaaacc	ctggcgttac	ccaacttaat	cgcttgcag	cacatcccc	3240
25	tttcgccagc	tggcgtaata	gcgaagaggc	ccgcaccgat	cgccctccc	aacagttgcg	3300
	cagcctgaat	ggcgaatggc	gcctgatgcg	gtattttctc	cttacgcac	tgtgcggat	3360
	ttcacaccgc	atatggtgca	ctctcagtac	aatctgctct	gatgccgat	agttaagcca	3420
	gccccgacac	ccgccaacac	ccgctgacgc	gccctgacgg	gcttgtctgc	tcccggcatc	3480
	cgcttacaga	caagctgtga	ccgtctccgg	gagctgcatg	tgtcagaggt	tttaccctc	3540
30	atcaccgaaa	cgcgcatga	cgaaagggcc	tcgtgatacg	cctatTTTTa	taggttaatg	3600
	tcatgataat	aatggTTTTt	tagacgtcag	gtggcacttt	tcggggaaat	gtgcgcggaa	3660
	cccctatTTg	tttattTTTT	taaatacatt	caaatatgta	tccgctcatg	agacaataac	3720
	cctgataaat	gcttcaataa	tattgaaaaa	ggaagagtat	gagtattcaa	catttccgtg	3780
	tcgcccttat	tccctTTTTt	gcggcatttt	gccttctctg	ttttgctcac	ccagaaacgc	3840
35	tggtgaaagt	aaaagatgct	gaagatcagt	tgggtgcacg	agtgggttac	atcgaactgg	3900
	atctcaacag	cggtaagatc	cttgagagtt	ttcgccccga	agaacgtttt	ccaatgatga	3960
	gcactTTTaa	agttctgcta	tgtggcgcgg	tattatcccg	tattgacgcc	gggcaagagc	4020
	aactcggtcg	ccgcatacac	tattctcaga	atgacttgg	tgagtactca	ccagtcacag	4080
	aaaagcatct	tacggatggc	atgacagtaa	gagaattatg	cagtgtgcc	ataacatga	4140
40	gtgataaac	tgcggccaac	ttacttctga	caacgatcgg	aggaccgaag	gagctaaccg	4200
	ctTTTTtgca	caacatgggg	gatcatgtaa	ctcgccttga	tcgttgggaa	ccggagctga	4260
	atgaagccat	accaaacgac	gagcgtgaca	ccacgatgcc	tgtagcaatg	gcaacaacgt	4320
	tgcgcaaact	attaactggc	gaactactta	ctctagcttc	ccggcaacaa	ttaatagact	4380
	ggatggaggc	ggataaagtt	gcaggaccac	ttctgcgctc	ggccctccg	gctggctggt	4440
45	ttattgctga	taaatctgga	gccggtgagc	gtgggtctcg	cggatcatt	gcagcactgg	4500
	ggccagatgg	taagccctcc	cgtatcgtag	ttatctacac	gacggggagt	caggcaacta	4560
	tggatgaacg	aaatagacag	atcgctgaga	taggtgcctc	actgattaag	cattggtaac	4620
	tgtcagacca	agtttactca	tatatacttt	agattgattt	aaaacttcat	ttttaattta	4680

	aaaggatcta	ggtgaagatc	ctttttgata	atctcatgac	caaaatccct	taacgtgagt	4740
	tttcgttcca	ctgagcgtca	gaccccgtag	aaaagatcaa	aggatcttct	tgagatcctt	4800
	tttttctgcg	cgtaatctgc	tgcttgcaaa	caaaaaaacc	accgctacca	gcggtgggtt	4860
	gtttgcccga	tcaagagcta	ccaactcttt	ttccgaaggt	aactggcttc	agcagagcgc	4920
5	agataccaaa	tactgtcctt	ctagtgtagc	cgtagttagg	ccaccacttc	aagaactctg	4980
	tagcaccgcc	tacatacctc	gctctgctaa	tcctgttacc	agtggctgct	gccagtggcg	5040
	ataagtcgtg	tcttaccggg	ttggactcaa	gacgatagtt	accggataag	gcgagcgggt	5100
	cgggctgaac	gggggggttcg	tgcacacagc	ccagcttggg	gcgaacgacc	tacaccgaac	5160
	tgagatacct	acagcgtgag	cattgagaaa	gcgccacgct	tcccgaaggg	agaaaggcgg	5220
10	acaggatatt	ggtaagcggc	agggtcggaa	caggagagcg	cacgagggag	cttccagggg	5280
	gaaacgcctg	gtatctttat	agtctctgctg	ggtttcgcc	cctctgactt	gagcgtcgat	5340
	ttttgtgatg	ctcgtcaggg	gggctggagcc	tatggaaaaa	cgccagcaac	gcggtccttt	5400
	tacggttcct	ggccttttgc	tggccttttg	ctcacatggt	ctttcctgcg	ttatcccctg	5460
	attctgtgga	taaccgtatt	accgcctttg	agtgagctga	taccgctcgc	cgagccgaa	5520
15	cgaccgagcg	cagcagagtca	gtgagcagag	aagcgggaaga	gcgcccaata	cgcaaaccgc	5580
	ctctccccgc	gcgttggccg	attcattaat	gcagctggca	cgacaggttt	cccgactgga	5640
	aagcgggcag	tgagcgcgcaac	gcaattaatg	tgagttagct	cactcattag	gcaccccagg	5700
	ctttacactt	tatgcttccg	gctcgtatgt	tgtgtggaat	tgtgagcggg	taacaatttc	5760
	acacaggaaa	cagctatgac	catgattacg	ccaagctttg	ctcttaggag	tttccataata	5820
20	catcccaaac	tcaaataat	aaagcatttg	acttgttcta	tgccctaggg	ggcgggggga	5880
	agctaagcca	gcttttttta	acatttaaaa	tgtaatttcc	attttaaatg	cacagatggt	5940
	tttatttcat	aagggtttca	atgtgcatga	atgctgcaat	attcctgtta	caaagctag	6000
	tataaataaa	aatagataaa	cgtggaaatt	acttagagtt	tctgtcatta	acgtttcctt	6060
	cctcagttga	caacataaat	gcgctgctga	gcaagccagt	ttgcatctgt	caggatcaat	6120
25	ttcccattat	gccagtcata	ttaattacta	gtcaattagt	tgatttttat	ttttgacata	6180
	tacatgtgaa	tgaaagaccc	cacctgtagg	tttggcaagc	tagcttaagt	aacgccattt	6240
	tgcaaggcat	ggaaaaatac	ataactgaga	atagaaaagt	tcagatcaag	gtcaggaaca	6300
	gatggaacag	ctgaatatgg	gccaaacagg	atatctgtgg	taagcagttc	ctgccccggc	6360
	tcagggccaa	gaacagatgg	aacagctgaa	tatgggcaa	acaggatatac	tgtggtaagc	6420
30	agttcctgcc	ccggctcagg	gccaaagaaca	gatgggtcccc	agatgcgggtc	cagccctcag	6480
	cagtttctag	agaaccatca	gatgtttcca	gggtgcccc	aggacctgaa	atgaccctgt	6540
	gccttatttg	aactaaccaa	tcagttcgtc	tctcgttct	gttcgcgcgc	ttatgtctcc	6600
	cgagctcaat	aaaagagccc	acaaccctc	actcggggcg	ccagtcctcc	gattgactga	6660
	gtcgcgggg	taccogtgta	tccaataaac	cctcttgag	ttgcatccga	cttgtggtct	6720
35	cgctgttcct	tgggagggtc	tcctctgagt	gattgactac	ccgtcagcgg	gggtctttca	6780
	tttgggggct	cgccgggat	cgggagacc	ctgccaggg	accaccgacc	caccaccggg	6840
	aggtaagctg	gccagcaact	tatctgtgtc	tgtccgattg	tctagtgtct	atgactgatt	6900
	ttatgcgcct	gcgtcggtag	tagttagcta	actagctctg	tatctggcgg	accctggtg	6960
	gaactgacga	gttcggaaca	cccggccgca	accctgggag	acgtcccagg	gacttcgggg	7020
40	gccgtttttg	tggcccagacc	tgagtcctaa	aatcccgatc	gtttaggact	ctttggtgca	7080
	cccccttag	aggagggata	tgtggttctg	gtaggagagc	agaacctaaa	acagttcccc	7140
	cctccgtctg	aatttttgct	ttcggtttg	gaccgaagcc	gcgccgcgcg	tcttgtctgc	7200
	tgcagcatcg	ttctgtgttg	tctctgtctg	actgtgtttc	tgtatttgtc	tgaaaatatg	7260
	ggcccgggct	agactgttac	cactccctta	agtttgacct	taggtcactg	gaaagatgtc	7320
45	gagcggatcg	ctcacaacca	gtcggtagat	gtcaagaaga	gacgttgggt	taccttctgc	7380
	tctgcagaat	ggccaacctt	taacgtcggg	tggccgcgag	acggcacctt	taaccgagac	7440
	ctcatcacc	aggttaagat	caaggtcttt	tcacctggcc	cgcatggaca	cccagaccag	7500
	gtcccctaca	tcgtgacctg	ggaagccttg	gcttttgacc	cccctcctg	ggtcaagccc	7560

	tttgtacacc ctaagcctcc gcctcctctt cctccatccg ccccgctctct cccccttga	7620
	cctcctcgtt cgacccccgcc tcgatcctcc ctttatccag ccctcact	7668
	<210> 232	
	<211> 7662	
5	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид	
10	<400> 232	
	ccttctctag gcgcccccat atggccatat gagatcttat atggggcacc cccgcccctt	60
	gtaaacttcc ctgaccctga catgacaaga gttactaaca gcccctctct ccaagctcac	120
	ttacaggctc tctacttagt ccagcacgaa gtctggagac ctctggcggc agcctaccaa	180
	gaacaactgg accgaccggt gccgccacca tggaaaccga caccctgctg ctgtgggtgc	240
15	tgctgctgtg ggtgccagga tccacaggac agtctgtgct gacgcagccg ccctcagtgt	300
	ctggggcccc agggcagagg gtcaccatct cctgcaactg gagcagctcc aacatcgggg	360
	caggttttga tgtacactgg taccagcagc ttccaggaac agccccaaa ctctctatct	420
	atggtaacag caatcggccc tcaggggtcc ctgaccgatt ctctggctcc aagtctggca	480
	cctcagcctc cctggccatc actgggctcc aggctgagga tgaggctgat tattactgcc	540
20	agtcctatga cagcagcctg agtggttatg tcttcggaac tgggaccaag gtcaccgtcc	600
	taggttctag aggtggtggt ggtagcggcg gcggcggctc tgggtggtggt ggatccctcg	660
	agatggccca ggtccagctg gtacagtctg gggctgaggt gaagaagcct ggggcctcag	720
	tgaaggtctc ctgcaaggct tctggataca ccttcaccga ctactatatg cactgggtgc	780
	gacaggcccc tggacaacgg cttgagtgga tgggatggat caaccctaac agtgggtggca	840
25	caaaactatgc acagaagttt caggacagga tcaccgtgac cagggacacc tccagcaaca	900
	caggctacat ggagctgacc aggctgagat ctgacgacac ggccgtgtat tactgtgcgc	960
	gctctccgta ctctgggtgt ctggataaat ggggtcaagg tactctggtg accgtctcct	1020
	cagcggccgc acccaccacg acgccagcgc cgcgaccacc aaccccggcg cccacgatcg	1080
	cgtcgcagcc cctgtccctg cgcccagagg cgtgccggcc agcggcgggg ggcgcagtgc	1140
30	acacgagggg gctggacttc gcctgtgata tctacatctg ggcgcccctg gccgggactt	1200
	gtggggctct tctcctgtca ctggttatca ccctttactg caacaaacgg ggcagaaaga	1260
	agtcctctgta tatattcaaa caaccattta tgagaccagt acaaaactact caagaggaag	1320
	atggctgtag ctgccgattt ccagaagaag aagaaggagg atgtgaactg agagtgaagt	1380
	tcagcaggag cgcagagccc cccgcgtacc agcagggcca gaaccagctc tataacgagc	1440
35	tcaatctagg acgaagagag gagtacgatg ttttgacaa gagacgtggc cgggaccctg	1500
	agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat gaactgcaga	1560
	aagataagat ggcggaggcc tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc cggaggggca	1620
	aggggcacga tggcctttac cagggctctca gtacagccac caaggacacc tacgacgccc	1680
	ttcacatgca ggccctgccc cctcgctaac agccactcga ggatccggat tagtccaatt	1740
40	tgtaaagac aggatatcag tgggtccaggc tctagttttg actcaacaat atcaccagct	1800
	gaagcctata gagtacgagc catagataaa ataaaagatt ttatttagtc tccagaaaaa	1860
	ggggggaatg aaagacccca cctgtagggt tggcaagcta gcttaagtaa cgccattttg	1920
	caaggcatgg aaaaatacat aactgagaat agagaagttc agatcaaggc caggaacaga	1980
	tggaacagct gaatatgggc caaacaggat atctgtggta agcagttcct gccccggctc	2040
45	agggccaaga acagatggaa cagctgaata tgggccaac aggatatctg tggttaagcag	2100
	ttcctgcccc ggctcagggc caagaacaga tgggtccccag atgcggtcca gccctcagca	2160
	gtttctagag aaccatcaga tgtttccagg gtgccccaa gacctgaaat gaccctgtgc	2220
	cttatttgaa ctaaccaatc agttcgcctc tcgcttctgt tcgcgcgctt ctgctccccg	2280

	agctcaataa	aagagcccac	aaccctcac	tccggggcgcc	agtcctccga	ttgactgagt	2340
	cgcccgggta	cccgtgtatc	caataaacc	tcttgacgtt	gcatccgact	tgtgggtctcg	2400
	ctgttccttg	ggagggctc	ctctgagtg	ttgactaccc	gtcagcgggg	gtctttcaca	2460
	catgcagcat	gtatcaaaa	taatttggtt	ttttttctta	agtatttaca	ttaaattggcc	2520
5	atagtactta	aagttacatt	ggcttccttg	aaataaacat	ggagtattca	gaatgtgtca	2580
	taaataatttc	taattttaag	atagtatctc	cattggcttt	ctactttttc	ttttattttt	2640
	ttttgtcctc	tgtcttccat	ttgttgttgt	tgttgtttgt	ttgtttgttt	gttgggtggg	2700
	tggttaattt	ttttttaaag	atcctacact	atagttcaag	ctagactatt	agctactctg	2760
	taaccaggg	tgacctgaa	gtcatgggta	gcctgctgtt	ttagccttcc	cacatctaag	2820
10	attacaggta	tgagctatca	tttttggtat	attgattgat	tgattgattg	atgtgtgtgt	2880
	gtgtgattgt	gtttgtgtgt	gtgactgtga	aaatgtgtgt	atgggtgtgt	gtgaatgtgt	2940
	gtatgtatgt	gtgtgtgtga	gtgtgtgtgt	gtgtgtgtgc	atgtgtgtgt	gtgtgactgt	3000
	gtctatgtgt	atgactgtgt	gtgtgtgtgt	gtgtgtgtgt	gtgtgtgtgt	gtgtgtgtgt	3060
	gttgtgaaaa	aatattctat	ggtagtgaga	gccaacgctc	cggctcaggt	gtcaggttgg	3120
15	tttttgagac	agagtctttc	acttagcttg	gaattcactg	gccgtcgttt	tacaacgtcg	3180
	tgactgggaa	aaccctggcg	ttaccaact	taatcgctt	gcagcacatc	cccctttcgc	3240
	cagctggcgt	aatagcgaag	aggcccgac	cgatcgccct	tccaacagt	tgccagcct	3300
	gaatggcgaa	tggcgcctga	tgccgtattt	tctccttacg	catctgtgcg	gtatttcaca	3360
	ccgcatatgg	tgcactctca	gtacaatctg	ctctgatgcc	gcatagttaa	gccagccccg	3420
20	acaccgcca	acaccgctg	acgcgccctg	acgggcttgt	ctgctcccgg	catccgctta	3480
	cagacaagct	gtgaccgtct	ccgggagctg	catgtgtcag	aggttttcac	cgctcatcacc	3540
	gaaacgcgcg	atgacgaaag	ggcctcgtga	tacgcctatt	tttatagggt	aatgtcatga	3600
	taataatgg	ttcttagacg	tcaggtggca	cttttcgggg	aatgtgctgc	ggaaccctta	3660
	tttgtttatt	tttctaaata	cattcaaata	tgtatccgct	catgagacaa	taaccctgat	3720
25	aatgcttca	ataatattga	aaaaggaaga	gtatgagtat	tcaacatttc	cgtgtcgcgc	3780
	ttattccctt	ttttgcggca	ttttgccttc	ctgtttttgc	tcaccagaa	acgctggtga	3840
	aagtaaaaga	tgctgaagat	cagttgggtg	cacgagtggg	ttacatcgaa	ctggatctca	3900
	acagcggtaa	gatccttgag	agttttcgcc	ccgaagaacg	ttttccaatg	atgagcactt	3960
	ttaaagttct	gctatgtggc	gcggtattat	cccgtattga	cgccgggcaa	gagcaactcg	4020
30	gtcgcgcgat	acactattct	cagaatgact	tggttgagta	ctcaccagtc	acagaaaagc	4080
	atcttacgga	tggcatgaca	gtaagagaat	tatgcagtgc	tgccataacc	atgagtgata	4140
	acactgcggc	caacttactt	ctgacaacga	tccggaggacc	gaaggagcta	accgcttttt	4200
	tgcacaacat	gggggatcat	gtaactcgcc	ttgatcgttg	ggaaccggag	ctgaatgaag	4260
	ccataccaaa	cgacgagcgt	gacaccacga	tgctgttagc	aatggcaaca	acgttgcgca	4320
35	aactattaac	tggcgaacta	cttactctag	cttcccggca	acaattaata	gactggatgg	4380
	aggcggataa	agttgcagga	ccacttctgc	gctcggccct	tccggctggc	tggtttattg	4440
	ctgataaatc	tggagccggg	gagcgtgggt	ctcgcggtat	cattgcagca	ctggggccag	4500
	atggtaagcc	ctcccgtatc	gtagttatct	acacgacggg	gagtcaggca	actatggatg	4560
	aacgaaatag	acagatcgct	gagataggtg	cctcactgat	taagcattgg	taactgtcag	4620
40	accaagttta	ctcatatata	ctttagattg	atttaaaact	tcatttttaa	tttaaaagga	4680
	tctaggtgaa	gatccttttt	gataatctca	tgaccaaaat	cccttaacgt	gagttttcgt	4740
	tccactgagc	gtcagacccc	gtagaaaaga	tcaaaggatc	ttcttgagat	cctttttttc	4800
	tgcgcgtaat	ctgctgcttg	caaacaaaaa	aaccaccgct	accagcggtg	gtttgtttgc	4860
	cggatcaaga	gctaccaact	ctttttccga	aggtaactgg	cttcagcaga	gcgcagatac	4920
45	caaatactgt	ccttctagtg	tagccgtagt	taggccacca	cttcaagaac	tctgtagcac	4980
	cgcttacata	cctcgcctctg	ctaactcctgt	taccagtggc	tgctgccagt	ggcgataagt	5040
	cgtgtcttac	cgggttgagc	tcaagacgat	agttaccgga	taaggcgcag	cggctcgggt	5100
	gaacgggggg	ttcgtgcaca	cagcccagct	tggagcgaac	gacctacacc	gaactgagat	5160

acctacagcg tgagcattga gaaagcgcca cgcttcccga agggagaaaag gcggacaggt 5220
 atccggtaag cggcagggtc ggaacaggag agcgcacgag ggagcttcca gggggaacg 5280
 cctggtatct ttatagtcct gtcgggtttc gccacctctg acttgagcgt cgatttttgt 5340
 gatgctcgtc aggggggvcg agcctatgga aaaacgcccag caacgcggcc tttttacggt 5400
 5 tcttggcctt ttgctggcct tttgctcaca tgttctttcc tgcgttatcc cctgattctg 5460
 tggataaccg tattaccgcc tttgagttag ctgataccgc tcgccgcagc cgaacgaccg 5520
 agcgcagcga gtcagttagc gaggaagcgg aagagcggcc aatacgcaaa ccgcctctcc 5580
 ccgcgcgctt gccgattcat taatgcagct ggcacgcagc gtttcccgcac tggaaagcgg 5640
 gcagttagcg caacgcaatt aatgtgagtt agctcactca ttaggcaccc caggctttac 5700
 10 actttatgct tccggctcgt atgttggtgtg gaattgtgag cggataacaa tttcacacag 5760
 gaaacagcta tgaccatgat tacgccaagc tttgctctta ggagtttccct aatacatccc 5820
 aaactcaaat atataaagca tttgacttgt tctatgccct aggggggvcggg gggaagctaa 5880
 gccagctttt tttaacattt aaaatgttaa ttccatttta aatgcacaga tgtttttatt 5940
 tcataagggg ttcaatgtgc atgaatgctg caatattcct gttaccaaag ctagtataaa 6000
 15 taaaaataga taaacgtgga aattacttag agtttctgtc attaacgttt ctttccctcag 6060
 ttgacaacat aatgvcgctg ctgagcaagc cagtttgcat ctgtcaggat caatttccca 6120
 ttatgccagt catattaatt actagtcaat tagttgattt ttatttttga catatacatg 6180
 tgaatgaaag accccacctg taggtttggc aagctagctt aagtaacgcc attttgcaag 6240
 gcatggaaaa atacataact gagaatagaa aagttcagat caaggtcagg aacagatgga 6300
 20 acagctgaat atgggccaac caggatatct gtgtaagca gttcctgccc cggctcaggg 6360
 ccaagaacag atggaacagc tgaatatggg ccaaacagga tatctgtggt aagcagttcc 6420
 tgccccggct cagggccaag aacagatggt cccagatgc ggtccagccc tcagcagttt 6480
 ctagagaacc atcagatggt tccaggggtc cccaaggacc tgaatgacc ctgtgcctta 6540
 tttgaaactaa ccaatcagtt cgcttctcgc ttctgttcgc gcgcttatgc tccccgagct 6600
 25 caataaaaga gccacaacc cctcactcgg ggvcgagtc ctccgattga ctgagtcgcc 6660
 cgggtacccg tgatccaat aaaccctctt gcagttgcat ccgacttgtg gtctcgtgt 6720
 tccttgggag ggtctcctct gagtgattga ctaccctgca gcgggggtct ttcatttggg 6780
 ggctcgtccg ggatcgggag acccctgccc agggaccacc gaccaccac cgggaggtaa 6840
 gctggccagc aacttatctg tgtctgtccg attgtctagt gtctatgact gattttatgc 6900
 30 gcctgcgtcg gtactagtta gtaactagc tctgtatctg gcggaccctg ggtggaactg 6960
 acgagttcgg aacaccggc cgcaaccctg ggagacgtcc cagggacttc gggggccggt 7020
 tttgtggccc gacctgagtc ctaaaatccc gatcgtttag gactctttgg tgcaccccc 7080
 ttagaggagg gatatgtggt tctggttaga gacgagaacc taaaacagtt cccgcctccg 7140
 tctgaatttt tgctttcggg ttgggaccga agccgcgccc gcgctcttgt ctgctgcagc 7200
 35 atcgttctgt gttgtctctg tctgactgtg tttctgtatt tgtctgaaaa tatgggcccg 7260
 ggctagactg ttaccactcc cttaagtttg accttaggtc actggaaaga tgtcagcgg 7320
 atcgtcaca accagtcggt agatgtcaag aagagacgtt gggttacctt ctgctctgca 7380
 gaatggccaa ctttaacgt cggatggccg cgagacggca ctttaaccg agacctcatc 7440
 acccaggtta agatcaaggt cttttcacct ggcccgcagc gacaccaga ccagggtcccc 7500
 40 tacatcgtga cctgggaagc cttggctttt gacccccctc cctgggtcaa gccctttgta 7560
 caccctaagc ctccgcctcc tcttctcca tccgccccgt ctctccccct tgaacctcct 7620
 cgttcgaccc cgcctcagtc ctccctttat ccagccctca ct 7662
 <210> 233
 <211> 7641
 45 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический

ПОЛИНУКЛЕОТИД

<400> 233

	ccttctctag	gcgccccat	atggccatat	gagatcttat	atggggcacc	cccgcccctt	60
	gtaaacttcc	ctgaccctga	catgacaaga	gttactaaca	gcccctctct	ccaagctcac	120
5	ttacaggctc	tctacttagt	ccagcacgaa	gtctggagac	ctctggcggc	agcctaccaa	180
	gaacaactgg	accgaccggt	gccgccacca	tggaaccga	caccctgctg	ctgtgggtgc	240
	tgctgctgtg	ggtgccagga	tccacaggac	aatctgccct	gactcagcct	gcctccgtgt	300
	ctgctgtctc	tggacagtcg	atcgccatct	cctgcaactg	aaccagcagt	gacgttggtt	360
	ggtatcaaca	gcaccsaggc	aaagcccca	aactcatgat	ttatgaggac	agtaagcggc	420
10	cctcaggggt	ttctaatacg	ttctctggct	ccaagtctgg	caacacggcc	tccttgacca	480
	tctctgggct	ccaggctgag	gacgaggctg	attattactg	cagctcaaat	acaagaagca	540
	gcactttggg	gttcggcgga	gggaccaagc	tgaccgtcct	aggttctaga	ggtgggtggtg	600
	gtagcggcgg	cggcggctct	ggtggtggtg	gatccctcga	gatggccgaa	gtgcagctgg	660
	tgcagtctgg	ggctgagatg	aagaagcctg	gggcctcact	gaagctctcc	tgcaaggctt	720
15	ctggatacac	cttcatcgac	tactatgtat	actggatgcg	acaggcccct	ggacaagggc	780
	ttgagtccat	gggatggatc	aaccctaaca	gtggtggcac	aaactatgca	cagaagtttc	840
	agggcagggg	caccatgacc	agggacacgt	ccatcagcac	agcctacatg	gagctgagca	900
	ggctgagatc	tgacgacacc	gccatgtatt	actgtgcgcg	ctcccagcgt	gacggttaca	960
	tggattactg	gggtcaaggt	actctggtga	ccgtctcctc	agcggccgca	cccaccacga	1020
20	cgccagcgcc	gcgaccacca	accccgcgcg	ccacgatcgc	gtcgcagccc	ctgtccctgc	1080
	gcccagaggc	gtgccggcca	gcggcggggg	gcgcagtgca	cacgaggggg	ctggacttcg	1140
	cctgtgatat	ctacatctgg	gcgcccctgg	ccgggacttg	tggggtcctt	ctcctgtcac	1200
	tggttatcac	cctttactgc	aacaaacggg	gcagaaaaga	gctcctgtat	atattcaaac	1260
	aaccatztat	gagaccagta	caaactactc	aagaggaaga	tggctgtagc	tgccgatttc	1320
25	cagaagaaga	agaaggagga	tgtgaactga	gagtgaagtt	cagcaggagc	gcagagcccc	1380
	ccgcgtacca	gcagggccag	aaccagctct	ataacgagct	caatctagga	cgaagagagg	1440
	agtacgatgt	tttgacaag	agacgtggcc	gggaccctga	gatgggggga	aagccgagaa	1500
	ggaagaacct	tcaggaaggc	ctgtacaatg	aactgcagaa	agataagatg	gcggaggcct	1560
	acagtgagat	tgggatgaaa	ggcgagcgcc	ggaggggcaa	ggggcacgat	ggcctttacc	1620
30	agggtctcag	tacagccacc	aaggacacct	acgacgccct	tcacatgcag	gcctgcccc	1680
	ctcgctaaca	gccactcgag	gatccggatt	agtccaattt	gttaaagaca	ggatatcagt	1740
	ggtccaggct	ctagttttga	ctcaacaata	tcaccagctg	aagcctatag	agtacgagcc	1800
	atagataaaa	taaaagattt	tatttagtct	ccagaaaaag	gggggaatga	aagacccac	1860
	ctgtaggttt	ggcaagctag	cttaagtaac	gccattttgc	aaggcatgga	aaaatacata	1920
35	actgagaata	gagaagttca	gatcaaggtc	aggaacagat	ggaacagctg	aatatgggcc	1980
	aaacaggata	tctgtggtaa	gcagttcctg	ccccggctca	ggccaagaa	cagatggaac	2040
	agctgaatat	gggccaacaa	ggatatctgt	ggtaagcagt	tcctgccccg	gctcagggcc	2100
	aagaacagat	ggtccccaga	tgcggtccag	ccctcagcag	tttctagaga	accatcagat	2160
	gtttccaggg	tgccccaaag	acctgaaatg	accctgtgcc	ttatttgaac	taaccaatca	2220
40	gttcgcttct	cgcttctggt	cgcgcgcttc	tgctccccga	gctcaataaa	agagcccaca	2280
	accctcact	cggggcgcca	gtcctccgat	tgactgagtc	gcccgggtac	ccgtgtatcc	2340
	aataaacctt	cttgcaagtg	catccgactt	gtggtctcgc	tgttccttgg	gagggctctc	2400
	tctgagtgat	tgactacccg	tcagcggggg	tctttcacac	atgcagcatg	tatcaaaatt	2460
	aatttggttt	tttttcttaa	gtatttacat	taaatggcca	tagtacttaa	agttacattg	2520
45	gcttccttga	aataaacatg	gagtattcag	aatgtgtcat	aaatatttct	aattttaaga	2580
	tagtatctcc	attggctttc	tactttttct	tttatttttt	tttgcctctt	gtcttccatt	2640
	tgttgttggt	gttgtttggt	tgttgttttg	ttggttggtt	ggtaattttt	tttttaaaga	2700
	tcctacacta	tagttcaagc	tagactatta	gctactctgt	aaccaggggt	gaccttgaag	2760

	tcatgggtag	cctgctgttt	tagccttccc	acatctaaga	ttacaggtat	gagctatcat	2820
	ttttgggata	ttgattgatt	gattgattga	tgtgtgtgtg	tgtgattgtg	tttgtgtgtg	2880
	tgactgtgaa	aatgtgtgta	tgggtgtgtg	tgaatgtgtg	tatgtatgtg	tgtgtgtgag	2940
	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgca	tgtgtgtgtg	tgtgactgtg	tctatgtgta	tgactgtgtg	3000
5	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	ttgtgaaaa	atattctatg	3060
	gtagtgagag	ccaacgctcc	ggctcagggtg	tcaggttggt	ttttgagaca	gagtctttca	3120
	cttagcttgg	aattcaactg	ccgtcgtttt	acaacgtcgt	gactgggaaa	accctggcgt	3180
	taccaactt	aatcgccttg	cagcacatcc	ccctttcgcc	agctggcgta	atagcgaaga	3240
	ggcccgcacc	gatcgcctt	ccaacagtt	gcgagcctg	aatggcgaat	ggcgcctgat	3300
10	gcggtatttt	ctccttacgc	atctgtgcgg	tatttcacac	cgcatatggt	gcactctcag	3360
	tacaatctgc	tctgatgccg	catagttaag	ccagccccga	caccgcgcaa	caccgcgcta	3420
	cgcgccttga	cgggcttgtc	tgtctcccg	atccgcttac	agacaagctg	tgaccgtctc	3480
	cgggagctgc	atgtgtcaga	ggttttcacc	gtcatcaccg	aaacgcgca	tgacgaaagg	3540
	gcctcgtgat	acgcctat	ttataggtta	atgtcatgat	aataatggtt	tcttagacgt	3600
15	cagggtggcac	ttttcgggga	aatgtgcg	gaaccctat	ttgtttat	ttctaaatac	3660
	attcaaatat	gtatccgctc	atgagacaat	aaccctgata	aatgcttcaa	taatattgaa	3720
	aaaggaagag	tatgagtatt	caacatttcc	gtgtcgcct	tattccctt	tttgcggcat	3780
	tttgccttcc	tgtttttgct	caccagaaa	cgctggtgaa	agtaaaagat	gctgaagatc	3840
	agttgggtgc	acgagtgggt	tacatcgaac	tggatctcaa	cagcggtaag	atccttgaga	3900
20	gttttcgccc	cgaagaacgt	tttccaatga	tgagcacttt	taaagtctg	ctatgtggcg	3960
	cggattatc	ccgtattgac	gccgggcaag	agcaactcgg	tcgccgcata	cactattctc	4020
	agaatgactt	ggttgagtac	tcaccagtca	cagaaaagca	tcttacggat	ggcatgacag	4080
	taagagaatt	atgcagtgct	gccataacca	tgagtgataa	cactgcggcc	aacttacttc	4140
	tgacaacgat	cggaggaccg	aaggagctaa	ccgcttttt	gcacaacatg	gggatcatg	4200
25	taactcgcct	tgatcgttgg	gaaccggagc	tgaatgaagc	cataccaaac	gacgagcgtg	4260
	acaccacgat	gcctgtagca	atggcaacaa	cgttgcgcaa	actattaact	ggcgaactac	4320
	ttactctagc	ttcccggcaa	caattaatag	actggatgga	ggcggataaa	gttgcaggac	4380
	cacttctg	ctcggccctt	ccggctggct	ggtttattgc	tgataaatct	ggagccgggtg	4440
	agcgtgggtc	tcgcggtatc	attgcagcac	tggggccaga	tggttaagccc	tcccgtatcg	4500
30	tagttatcta	cacgacgggg	agtcaggcaa	ctatggatga	acgaaataga	cagatcgctg	4560
	agataggtgc	ctcactgatt	aagcattggt	aactgtcaga	ccaagtttac	tcatatatac	4620
	tttagattga	tttaaaactt	catttttaat	ttaaaaggat	ctaggtgaag	atcctttttg	4680
	ataatctcat	gaccaaatac	ccttaacgtg	agttttcggt	ccactgagcg	tcagaccccg	4740
	tagaaaagat	caaaggatct	tcttgagatc	ctttttttct	gcgcgtaatc	tgtgtcttgc	4800
35	aaacaaaaaa	accaccgcta	ccagcgggtg	tttgtttg	ggatcaagag	ctaccaactc	4860
	tttttccgaa	ggtaactggc	ttcagcagag	cgagataacc	aaatactgtc	cttctagtgt	4920
	agccgtagtt	aggccaccac	ttcaagaact	ctgtagcacc	gcctacatac	ctcgtctctg	4980
	taatcctg	accagtggct	gctgccagtg	gagataagtc	gtgtcttacc	gggttgact	5040
	caagacgata	gttaccggat	aaggcgcagc	ggtcgggctg	aacggggggg	tcgtgcacac	5100
40	agcccagctt	ggagcgaacg	acctacaccg	aactgagata	cctacagcgt	gagcattgag	5160
	aaagcgcac	gcttcccga	gggagaaaag	cggacaggtg	tccggtaagc	ggcagggtcg	5220
	gaacaggaga	gcgcacgagg	gagcttccag	gggaaacgc	ctggtatctt	tatagtcctg	5280
	tcgggtttcg	ccacctctga	cttgagcgtc	gattttttgtg	atgctcgtca	ggggggcgga	5340
	gcctatggaa	aaacgccagc	aacgcggcct	ttttacggtt	cctggccttt	tgtgtgcctt	5400
45	ttgctcacat	gttctttcct	gcgttatccc	ctgattctgt	ggataaccgt	attaccgctt	5460
	ttgagtgagc	tgataaccgct	cgccgcagcc	gaacgaccga	gcgagcagag	tcagtgagcg	5520
	aggaagcggg	agagcgccca	atacgcaaac	cgctctccc	cgcgcttgg	ccgattcatt	5580
	aatgcagctg	gcacgacag	tttcccgaact	ggaaagcggg	cagtgagcgc	aacgcaatta	5640

	atgtgagtta gctcactcat taggcacccc aggcctttaca ctttatgctt cgggctcgta	5700
	tggtgtgtgg aattgtgagc ggataacaat ttcacacagg aaacagctat gaccatgatt	5760
	acgccaagct ttgctccttag gagtttccta atacatccca aactcaaata tataaagcat	5820
	ttgacttggt ctatgcccta gggggcgggg ggaagctaag ccagcttttt ttaacattta	5880
5	aaatgttaat tccattttaa atgcacagat gtttttattt cataagggtt tcaatgtgca	5940
	tgaatgctgc aatattcctg ttaccaaagc tagtataaat aaaaatagat aaacgtggaa	6000
	attacttaga gtttctgtca ttaacgtttc cttcctcagt tgacaacata aatgcgctgc	6060
	tgagcaagcc agtttgcatc tgtcaggatc aatttcccat tatgccagtc atattaatta	6120
	ctagtcaatt agttgatttt tatttttgac atatacatgt gaatgaaaga cccacctgt	6180
10	aggtttgcca agctagctta agtaacgccca ttttgcaagg catggaaaaa tacataactg	6240
	agaatagaaa agttcagatc aaggtcagga acagatggaa cagctgaata tgggccaac	6300
	aggatatctg tggtaaagcag ttcctgcccc ggctcagggc caagaacaga tggaacagct	6360
	gaatatgggc caaacaggat atctgtggta agcagttcct gccccggctc agggccaaga	6420
	acagatggtc cccagatgcg gtccagccct cagcagtttc tagagaacca tcagatgttt	6480
15	ccagggtgcc ccaaggacct gaaatgacct tgtgccttat ttgaaactaac caatcagttc	6540
	gcttctcgct tctgttcgcg cgcttatgct ccccgagctc aataaaagag cccacaacct	6600
	ctcactcggg gcgccagtc tccgattgac tgagtcgccc gggtagccgt gtatccaata	6660
	aaccctcttg cagttgcatc cgacttgctg tctcgctggt ccttgggagg gtctcctctg	6720
	agtgattgac taccctgtag cgggggtctt tcatttgggg gctcgtccgg gatcgggaga	6780
20	cccctgcca gggaccaccg acccaccacc gggaggtaa ctggccagca acttatctgt	6840
	gtctgtccga ttgtctagtg tctatgactg attttatgcg cctgcgtcgg tactagttag	6900
	ctaactagct ctgtatctgg cggacccgtg gtggaactga cgagttcggg acaccgccc	6960
	gcaaccctgg gagacgtccc agggacttcg ggggcccgtt ttgtggcccg acctgagtc	7020
	taaaatcccc atcgttttag actccttggt gcacccccct tagaggaggg atatgtgggt	7080
25	ctggtaggag acgagaacct aaaacagttc ccgcctccgt ctgaattttt gctttcgggt	7140
	tgggaccgaa gccgcgcccg cgcgtctgtc tgctgcagca tcgttctgtg ttgtctctgt	7200
	ctgactgtgt ttctgtattt gtctgaaaat atgggcccgg gctagactgt taccactccc	7260
	ttaagtttga ccttaggtca ctggaaaagat gtcgagcggg tcgctcacia ccagtcggta	7320
	gatgtcaaga agagacgttg ggttaccttc tgctctgtag aatggccaac cttaaacgtc	7380
30	ggatggccgc gagacggcac ctttaaccga gacctcatca cccagggtta gatcaaggtc	7440
	ttttcacctg gcccgcattg acaccagac caggtcccct acatcgtgac ctgggaagcc	7500
	ttggcttttg acccccctcc ctgggtcaag ccctttgtac accctaagcc tccgcctcct	7560
	cttctccat cgcgcccgtc tctccccctt gaacctcctc gttcgacccc gcctcgatcc	7620
	tccctttatc cagccctcac t	7641
35	<210> 234	
	<211> 1491	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
40	<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический	
	полинуклеотид	
	<400> 234	
	atggaaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgccagg atccacagga	60
	ctgcctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggacc cgggagag ggtcaccatc	120
45	tcttgctctg gacgcagttc caacatcggg agtaattctg ttaactggta tcgacaactc	180
	ccaggagcgg ccccaaaact cctcatctat agtaataatc agcggcccc aggggtccct	240
	gtgagattct ctggctcaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag	300
	tctgaagatg aggccactta ttactgtgca acatgggatg acaatctgaa tgttactat	360

	gtcttcggaa	ctgggaccaa	ggtcaccgtc	ctaggttcta	gaggtggtgg	tggtagcggc	420
	ggcggcggct	ctggtggtgg	tggatccctc	gagatggccc	aggtgcagct	ggtgcagtct	480
	ggggctgagg	tgaagaagcc	tgggtcctcg	gtgaaggtct	cctgcaaggc	ttctggaggc	540
	accttcagca	gctatgctat	cagctgggtg	cgacaggccc	ctggacaagg	gcttgagtgg	600
5	atgggaagga	tcatccctat	ccttgggtata	gcaaactacg	cacagaagtt	ccagggcaga	660
	gtcacgatta	ccgcggacaa	atccacgagc	acagcctaca	tggagctgag	cagcctgaga	720
	tctgaggaca	cggccgtgta	ttactgtgcg	cgcggtggtt	actactctca	tgacatgtgg	780
	tctgaagatt	ggggtcaagg	tactctggtg	accgtctcct	cagcggccgc	aattgaagtt	840
	atgtatcctc	ctccttacct	agacaatgag	aagagcaatg	gaaccattat	ccatgtgaaa	900
10	gggaaacacc	tttgtccaag	tcccctattt	cccggacctt	ctaagccctt	ttgggtgctg	960
	gtggtggttg	gtggagtccct	ggcttgctat	agcttgctag	taacagtggc	ctttattatt	1020
	ttctgggtga	ggagtaagag	gagcaggctc	ctgcacagtg	actacatgaa	catgactccc	1080
	cgccgccccg	ggcccacccg	caagcattac	cagccctatg	cccaccacg	cgacttcgca	1140
	gcctatcgct	ccagagtgaa	gttcagcagg	agcgcagacg	ccccgcgta	ccagcagggc	1200
15	cagaaccagc	tctataacga	gctcaatcta	ggacgaagag	aggagtacga	tgttttggac	1260
	aagagacgtg	gccgggaccc	tgagatgggg	ggaaagccga	gaaggaagaa	ccctcaggaa	1320
	ggcctgtaca	atgaaactgca	gaaagataag	atggcggagg	cctacagtga	gattgggatg	1380
	aaaggcagc	gccggagggg	caaggggcac	gatggccttt	accagggctc	cagtacagcc	1440
	accaaggaca	cctacgacgc	ccttcacatg	caggccctgc	cccctcgcta	a	1491
20	<210>	235					
	<211>	1488					
	<212>	ДНК					
	<213>	Искусственная последовательность					
	<220>						
25	<223>	Описание искусственной последовательности: Синтетический					
		полинуклеотид					
	<400>	235					
	atggaaaccg	acaccctgct	gctgtgggtg	ctgctgctgt	gggtgccagg	atccacagga	60
	caggctgtgc	tgactcagcc	accctcagcg	tctgggaccc	ccgggcagag	ggtcaccatc	120
30	tcttgttctg	gaagcagctc	caacatcgga	agtaattacg	tattctggta	ccagcagctc	180
	ccaggaacgg	cccccaact	cctcatctat	agtaataatc	agcggccctc	aggggtccct	240
	gaccgattct	ctggctccaa	gtctggcacc	tcagcctccc	tggccatcag	tgggctccgg	300
	tccgaggatg	aggctgatta	ttactgtgca	gcatgggatg	acagcctgag	tgccctttat	360
	gttttcggaa	ctgggaccaa	ggtcaccgtc	ctaggttcta	gaggtggtgg	tggtagcggc	420
35	ggcggcggct	ctggtggtgg	tggatccctc	gagatggccc	aggtgcagct	ggtgcagtct	480
	ggggctgagg	tgaagaagcc	tgggtcctcg	gtgaaggtct	cctgcaaggc	ttctggaggc	540
	accttcagca	gctatgctat	cagctgggtg	cgacaggccc	ctggacaagg	gcttgagtgg	600
	atgggaagga	tcatccctat	ccttgggtata	gcaaactacg	cacagaagtt	ccagggcaga	660
	gtcacgatta	ccgcggacga	atccacgagc	acagcctaca	tggagctgag	cagcctgaga	720
40	tctgaggaca	cggccgtgta	ttactgtgcg	cgctctggtt	acggttctta	ccgttgggaa	780
	gattcttggg	gtcaaggtac	tctggtgacc	gtctcctcag	cggccgcaat	tgaagttatg	840
	tatcctcctc	cttacctaga	caatgagaag	agcaatggaa	ccattatcca	tgtgaaaggg	900
	aaacaccttt	gtccaagtcc	cctatttccc	ggaccttcta	agcccttttg	ggtgctgggtg	960
	gtggttgggtg	gagtcctggc	ttgctatagc	ttgctagtaa	cagtggcctt	tattattttc	1020
45	tgggtgagga	gtaagaggag	caggctcctg	cacagtgact	acatgaacat	gactccccgc	1080
	cgccccgggc	ccaccgcgaa	gcattaccag	ccctatgcc	caccacgca	cttcgcagcc	1140
	tatcgctcca	gagtgaagtt	cagcaggagc	gcagacgccc	ccgcgtacca	gcagggccag	1200
	aaccagctct	ataacgagct	caatctagga	cgaagagagg	agtacgatgt	tttgacaag	1260

agacgtggcc gggaccctga gatgggggga aagccgagaa ggaagaaccc tcaggaaggc 1320
 ctgtacaatg aactgcagaa agataagatg gcggaggcct acagtgagat tgggatgaaa 1380
 ggcgagcgcc ggaggggcaa ggggcacgat ggctttacc aggtctcag tacagccacc 1440
 aaggacacct acgacgccct tcacatgcag gccctgcccc ctcgctaa 1488
 5 <210> 236
 <211> 19
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 10 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 236
 Ser Gly Ser Gly Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr
 1 5 10 15
 15 Phe Asp Ser
 <210> 237
 <211> 19
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 20 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 237
 Ser Gly Ser Gly Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe
 25 1 5 10 15
 Asp Ser Leu
 <210> 238
 <211> 19
 <212> БЕЛОК
 30 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 238
 35 Ser Gly Ser Gly Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp
 1 5 10 15
 Ser Leu Leu
 <210> 239
 <211> 19
 40 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 45 <400> 239
 Ser Gly Ser Gly Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser
 1 5 10 15
 Leu Leu His

<210> 240
 <211> 19
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 5 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 240
 Ser Gly Ser Gly Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu
 10 1 5 10 15
 Leu His Ala
 <210> 241
 <211> 19
 <212> БЕЛОК
 15 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 241
 20 Ser Gly Ser Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Cys
 <210> 242
 <211> 19
 25 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 30 <400> 242
 Ser Gly Ser Gly Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His
 1 5 10 15
 Ala Cys Ile
 <210> 243
 35 <211> 19
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 40 пептид
 <400> 243
 Ser Gly Ser Gly Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His Ala
 1 5 10 15
 Cys Ile Pro
 45 <210> 244
 <211> 19
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 244
 5 Ser Gly Ser Gly Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His Ala Cys
 1 5 10 15
 Ile Pro Cys
 <210> 245
 <211> 19
 10 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 15 <400> 245
 Ser Gly Ser Gly Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His Ala Cys Ile
 1 5 10 15
 Pro Cys Gln
 <210> 246
 20 <211> 19
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 25 пептид
 <400> 246
 Ser Gly Ser Gly Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His Ala Cys Ile Pro
 1 5 10 15
 Cys Gln Leu
 30 <210> 247
 <211> 19
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 35 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 247
 Ser Gly Ser Gly Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys
 1 5 10 15
 40 Gln Leu Arg
 <210> 248
 <211> 19
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 45 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 248

Ser Gly Ser Gly Phe Asp Ser Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln
1 5 10 15
Leu Arg Cys
<210> 249
5 <211> 19
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
10 пептид
<400> 249
Ser Gly Ser Gly Asp Ser Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu
1 5 10 15
Arg Cys Ser
15 <210> 250
<211> 19
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
20 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид
<400> 250
Ser Gly Ser Gly Ser Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg
1 5 10 15
25 Cys Ser Ser
<210> 251
<211> 19
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
30 <220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид
<400> 251
Ser Gly Ser Gly Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys
35 1 5 10 15
Ser Ser Asn
<210> 252
<211> 19
<212> БЕЛОК
40 <213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
пептид
<400> 252
45 Ser Gly Ser Gly Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser
1 5 10 15
Ser Asn Thr
<210> 253

<211> 19
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 253
 Ser Gly Ser Gly His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser
 1 5 10 15
 10 Asn Thr Pro
 <210> 254
 <211> 19
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 15 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 254
 Ser Gly Ser Gly Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn
 20 1 5 10 15
 Thr Pro Pro
 <210> 255
 <211> 19
 <212> БЕЛОК
 25 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 255
 30 Ser Gly Ser Gly Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr
 1 5 10 15
 Pro Pro Leu
 <210> 256
 <211> 19
 35 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 40 <400> 256
 Ser Gly Ser Gly Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro
 1 5 10 15
 Pro Leu Thr
 <210> 257
 45 <211> 19
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид
 <400> 257
 Ser Gly Ser Gly Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro
 5 1 5 10 15
 Leu Thr Cys
 <210> 258
 <211> 19
 <212> БЕЛОК
 10 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид
 <400> 258
 15 Ser Gly Ser Gly Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu
 1 5 10 15
 Thr Cys Gln
 <210> 259
 <211> 19
 20 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид
 25 <400> 259
 Ser Gly Ser Gly Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr
 1 5 10 15
 Cys Gln Arg
 <210> 260
 30 <211> 19
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид
 35 <400> 260
 Ser Gly Ser Gly Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr Cys
 1 5 10 15
 Gln Arg Tyr
 40 <210> 261
 <211> 19
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 45 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид
 <400> 261
 Ser Gly Ser Gly Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr Cys Gln

1 5 10 15
 Arg Tyr Cys
 <210> 262
 <211> 19
 5 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 10 <400> 262
 Ser Gly Ser Gly Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg
 1 5 10 15
 Tyr Cys Asn
 <210> 263
 15 <211> 19
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 20 пептид
 <400> 263
 Ser Gly Ser Gly Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr
 1 5 10 15
 Cys Asn Ala
 25 <210> 264
 <211> 19
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 30 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 264
 Ser Gly Ser Gly Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys
 1 5 10 15
 35 Asn Ala Ser
 <210> 265
 <211> 19
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 40 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 265
 Ser Gly Ser Gly Asn Thr Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn
 45 1 5 10 15
 Ala Ser Val
 <210> 266
 <211> 19

<212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 5 пептид
 <400> 266
 Ser Gly Ser Gly Thr Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Thr
 10 <210> 267
 <211> 19
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 15 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 267
 Ser Gly Ser Gly Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser
 1 5 10 15
 20 Val Thr Asn
 <210> 268
 <211> 19
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 25 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 268
 Ser Gly Ser Gly Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val
 30 1 5 10 15
 Thr Asn Ser
 <210> 269
 <211> 19
 <212> БЕЛОК
 35 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 269
 40 Ser Gly Ser Gly Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr
 1 5 10 15
 Asn Ser Val
 <210> 270
 <211> 19
 45 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический

пептид

<400> 270

Ser Gly Ser Gly Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn

1 5 10 15

5 Ser Val Lys

<210> 271

<211> 19

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

10 <220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический

пептид

<400> 271

Ser Gly Ser Gly Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser

15 1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 272

<211> 19

<212> БЕЛОК

20 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический

пептид

<400> 272

25 Ser Gly Ser Gly Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser Val

1 5 10 15

Lys Gly Thr

<210> 273

<211> 19

30 <212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический

пептид

35 <400> 273

Ser Gly Ser Gly Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly Thr Asn

<210> 274

40 <211> 19

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический

45 пептид

<400> 274

Ser Gly Ser Gly Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

Thr Asn Ala
 <210> 275
 <211> 25
 <212> БЕЛОК
 5 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 275
 10 Thr Ser Gly Gln Ala Gly Gln His His His His His His Gly Ala Tyr
 1 5 10 15
 Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser
 20 25
 <210> 276
 15 <211> 75
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 20 олигонуклеотид
 <400> 276
 actagtggcc aggccggcca gcaccatcac catcaccatg gcgcataccc gtacgacgtt 60
 ccggactacg cttct 75
 <210> 277
 25 <211> 4
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 277
 Tyr Val Lys Met
 30 1
 <210> 278
 <211> 4
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 35 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 278
 Ser Gly Ser Gly
 40 1
 <210> 279
 <211> 5
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 45 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический
 пептид
 <400> 279

SEQ ID NO: 66.

12. CAR по любому из пп. 1-4 и 7, где переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 61, и переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, приведенную в

5 SEQ ID NO: 62.

13. CAR по любому из пп. 1-4 и 8, где переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 57, и переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, приведенную в

SEQ ID NO: 58.

10 14. CAR по любому из пп. 1-4 и 9, где переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 53, и переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 54.

15 15. CAR по любому из пп. 1-14, где внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит линкер, расположенный между переменной областью тяжелой цепи и переменной областью легкой цепи.

16. CAR по любому из пп. 1-15, где внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой одноцепочечный переменный фрагмент (scFv).

17. CAR по п. 16, где внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой

20 scFv человека.

18. CAR по любому из пп. 1-17, где внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 86 или SEQ ID NO: 85.

19. CAR по любому из пп. 1-14, где внеклеточный антигенсвязывающий домен

25 представляет собой Fab, который необязательно является поперечно сшитым.

20. CAR по любому из пп. 1-14 и 19, где внеклеточный антигенсвязывающий домен представляет собой F(ab')₂.

21. CAR по любому из пп. 1-14, где внеклеточный антигенсвязывающий домен

30 содержит scFv, Fab или F(ab')₂ и указанный scFv, указанный Fab или указанный F(ab')₂ содержатся в слитом белке с гетерологичной последовательностью с образованием внеклеточного антигенсвязывающего домена.

22. CAR по любому из пп. 1-21, где внеклеточный антигенсвязывающий домен связывается с антигеном созревания В-клеток (BCMA) с аффинностью связывания (K_d),

35 составляющей от примерно 1×10⁻⁹ М до примерно 3×10⁻⁶ М.

23. CAR по любому из пп. 1-22, где внеклеточный антигенсвязывающий домен связывается с антигеном созревания В-клеток (BCMA) с аффинностью связывания (K_d),

составляющей от примерно 1×10⁻⁹ М до примерно 1×10⁻⁸ М.

40 24. CAR по любому из пп. 1-23, где внеклеточный антигенсвязывающий домен связывается с нелинейным эпитопом BCMA.

25. CAR по любому из пп. 1-24, где BCMA содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 71.

26. CAR по любому из пп. 1-25, где внеклеточный антигенсвязывающий домен связывается с областью эпитопа, содержащей остатки в пределах аминокислот 14-22

45 из SEQ ID NO: 71.

27. CAR по любому из пп. 1-26, где сигнальный пептид ковалентно связан с N-концом внеклеточного антигенсвязывающего домена.

28. CAR по любому из пп. 1-27, где трансмембранный домен содержит полипептид

CD8, полипептид CD28, полипептид CD3 ζ , полипептид CD4, полипептид 4-1BB, полипептид OX40, полипептид ICOS, полипептид CTLA-4, полипептид PD-1, полипептид LAG-3, полипептид 2B4, полипептид BTLA, синтетический пептид или их сочетание.

29. CAR по любому из пп. 1-28, где трансмембранный домен содержит полипептид CD8.
30. CAR по любому из пп. 1-28, где трансмембранный домен содержит полипептид CD28.
31. CAR по любому из пп. 1-30, где внутриклеточный домен содержит полипептид CD3 ζ .
32. CAR по любому из пп. 1-31, где внутриклеточный домен дополнительно содержит по меньшей мере одну сигнальную область.
33. CAR по п. 32, где по меньшей мере одна сигнальная область содержит полипептид CD28, полипептид 4-1BB, полипептид OX40, полипептид ICOS, полипептид DAP-10, полипептид PD-1, полипептид CTLA-4, полипептид LAG-3, полипептид 2B4, полипептид BTLA, синтетический пептид или их сочетание.
34. CAR по п. 32 или 33, где по меньшей мере одна сигнальная область содержит по меньшей мере одну костимулирующую сигнальную область.
35. CAR по п. 34, где по меньшей мере одна костимулирующая сигнальная область содержит полипептид CD28, полипептид 4-1BB, полипептид OX40, полипептид ICOS, полипептид DAP-10 или их сочетание.
36. CAR по п. 34 или 35, где по меньшей мере одна костимулирующая сигнальная область содержит полипептид CD28.
37. CAR по п. 34 или 35, где по меньшей мере одна костимулирующая сигнальная область содержит полипептид 4-1BB.
38. CAR по любому из пп. 34-36, где трансмембранный домен содержит полипептид CD28, внутриклеточный домен содержит полипептид CD3 ζ и по меньшей мере одна костимулирующая сигнальная область содержит полипептид CD28.
39. CAR по любому из пп. 34, 35 и 37, где трансмембранный домен содержит полипептид CD8, внутриклеточный домен содержит полипептид CD3 ζ и по меньшей мере одна костимулирующая сигнальная область содержит полипептид 4-1BB.
40. CAR по любому из пп. 34, 35 и 37, где трансмембранный домен содержит полипептид CD28, внутриклеточный домен содержит полипептид CD3 ζ и по меньшей мере одна костимулирующая сигнальная область содержит полипептид 4-1BB.
41. CAR по любому из пп. 1-40, который экспрессируется рекомбинантно.
42. CAR по любому из пп. 1-41, который экспрессируется с экспрессионного вектора.
43. CAR по п. 42, где экспрессионный вектор представляет собой γ -ретровирусный вектор.
44. CAR по п. 42, где экспрессионный вектор представляет собой лентивирусный вектор.
45. Иммунореактивная клетка для экспрессии химерного антигенного рецептора (CAR), содержащая CAR по любому из пп. 1-44, где указанная иммунореактивная клетка выбрана из группы, состоящей из Т-клетки, клетки-естественного киллера (NK), цитотоксического Т-лимфоцита (CTL), регуляторной Т-клетки, лимфоидной клетки-предшественника, клетки-предшественника Т-клетки и стволовой клетки, из которой могут дифференцироваться лимфоидные клетки.
46. Иммунореактивная клетка по п. 45, которая трансдуцирована молекулой нуклеиновой кислоты, кодирующей CAR.
47. Иммунореактивная клетка по п. 45 или 46, отличающаяся тем, что CAR

конститутивно экспрессируется на поверхности иммунореактивной клетки.

48. Иммунореактивная клетка по любому из пп. 45-47, которая дополнительно трансдуцирована молекулой нуклеиновой кислоты, кодирующей по меньшей мере один костимулирующий лиганд, вследствие чего иммунореактивная клетка экспрессирует

5 по меньшей мере один костимулирующий лиганд.

49. Иммунореактивная клетка по п. 48, отличающаяся тем, что по меньшей мере один костимулирующий лиганд выбирают из группы, состоящей из 4-1BBL, CD80, CD86, CD70, OX40L, CD48, TNFRSF14, а также их сочетаний.

50. Иммунореактивная клетка по любому из пп. 45-49, которая дополнительно трансдуцирована молекулой нуклеиновой кислоты, кодирующей по меньшей мере один цитокин, вследствие чего иммунореактивная клетка секретирует по меньшей мере один цитокин.

51. Иммунореактивная клетка по п. 50, отличающаяся тем, что по меньшей мере один цитокин выбирают из группы, состоящей из IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-11, IL-12, IL-15, IL-17, IL-21, а также их сочетаний.

52. Выделенная иммунореактивная клетка по любому из пп. 45-51, представляющая собой Т-клетку.

53. Т-клетка для экспрессии химерного антигенного рецептора (CAR), содержащая CAR по любому из пп. 1-44.

54. Молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая химерный антиген рецептор (CAR) по любому из пп. 1-44.

55. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 54, содержащая нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 207.

56. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 54, содержащая нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 208.

57. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 54, содержащая нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 209.

58. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 54, содержащая нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 229.

59. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 54, содержащая нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 230.

60. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 54, содержащая нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 231.

61. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 54, содержащая нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 232.

62. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 54, содержащая нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 233.

63. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 54, содержащая нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 234.

64. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 54, содержащая нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 235.

65. Экспрессионный вектор, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты по любому из пп. 54-64.

66. Экспрессионный вектор по п. 65, представляющий собой γ -ретровирусный вектор.

67. Экспрессионный вектор по п. 65, представляющий собой лентивирусный вектор.

68. Иммунореактивная клетка для экспрессии химерного антигенного рецептора (CAR), содержащая молекулу нуклеиновой кислоты по любому из пп. 54-64, где указанная иммунореактивная клетка выбрана из группы, состоящей из Т-клетки, клетки-

естественного киллера (NK), цитотоксического Т-лимфоцита (CTL), регуляторной Т-клетки, лимфоидной клетки-предшественника, клетки-предшественника Т-клетки и стволовой клетки, из которой могут дифференцироваться лимфоидные клетки.

69. Иммунореактивная клетка по п. 68, представляющая собой Т-клетку.

5 70. Т-клетка для экспрессии химерного антигенного рецептора (CAR), содержащая молекулу нуклеиновой кислоты по любому из пп. 54-64.

71. Способ уменьшения опухолевой нагрузки у субъекта, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей одну или более из иммунореактивной клетки по любому из пп. 45-53 или одну или более из Т-клетки по любому из пп. 68-70

10 субъекту, где:

указанная одна или более иммунореактивная клетка представляет собой клетку-естественного киллера (NK), $CD8^+$ цитотоксический Т-лимфоцит (CTL) или $CD8^+$ цитотоксический Т-лимфоцит и $CD4^+$ цитотоксический Т-лимфоцит; или

15 указанная одна или более Т-клетка представляет собой $CD8^+$ цитотоксический Т-лимфоцит (CTL) или $CD8^+$ цитотоксический Т-лимфоцит и $CD4^+$ цитотоксический Т-лимфоцит.

72. Способ по п. 71, приводящий к уменьшению количества опухолевых клеток.

73. Способ по п. 71, приводящий к уменьшению размера опухоли.

20 74. Способ по п. 71, приводящий к уничтожению опухоли у субъекта.

75. Способ по любому из пп. 71-74, где опухоль выбирают из группы, состоящей из множественной миеломы, неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), глиобластомы и макроглобулинемии Вальденстрема.

76. Способ по п. 75, где опухоль представляет собой множественную миелому.

25 77. Способ по любому из пп. 71-76, где субъект является человеком.

78. Способ по любому из пп. 71-77, где иммунореактивная клетка представляет собой Т-клетку.

79. Способ увеличения или продления срока выживания субъекта, имеющего опухоль, экспрессирующую антиген созревания В-клеток (BCMA), включающий введение

30 эффективного количества композиции, содержащей одну или более из иммунореактивной клетки по любому из пп. 45-53 или одну или более из Т-клетки по любому из пп. 68-70 субъекту, где:

указанная одна или более иммунореактивная клетка представляет собой клетку-естественного киллера (NK), $CD8^+$ цитотоксический Т-лимфоцит (CTL) или $CD8^+$

35 цитотоксический Т-лимфоцит и $CD4^+$ цитотоксический Т-лимфоцит; или

указанная одна или более Т-клетка представляет собой $CD8^+$ цитотоксический Т-лимфоцит (CTL) или $CD8^+$ цитотоксический Т-лимфоцит и $CD4^+$ цитотоксический Т-лимфоцит.

40 80. Способ увеличения или продления срока выживания субъекта, имеющего опухоль, выбранную из группы, состоящей из множественной миеломы, неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), глиобластомы и макроглобулинемии Вальденстрема, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей одну или более из иммунореактивной клетки по любому из

45 пп. 45-53 или одну или более из Т-клетки по любому из пп. 68-70 субъекту, где:

указанная одна или более иммунореактивная клетка представляет собой клетку-естественного киллера (NK), $CD8^+$ цитотоксический Т-лимфоцит (CTL) или $CD8^+$

цитотоксический Т-лимфоцит и CD4⁺ цитотоксический Т-лимфоцит; или

указанная одна или более Т-клетка представляет собой CD8⁺ цитотоксический Т-лимфоцит (CTL) или CD8⁺ цитотоксический Т-лимфоцит и CD4⁺ цитотоксический Т-лимфоцит.

81. Способ по п. 79 или 80, где неоплазия представляет собой множественную миелому.

82. Способ по любому из пп. 79-81, приводящий к уменьшению или уничтожению опухолевой нагрузки у субъекта.

83. Способ получения иммунореактивной клетки, которая связывается с антигеном созревания В-клеток (BCMA), включающий введение в иммунореактивную клетку молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей химерный антигенный рецептор (CAR) по любому из пп. 1-44, где указанная иммунореактивная клетка выбрана из группы, состоящей из Т-клетки, клетки-естественного киллера (NK), цитотоксического Т-лимфоцита (CTL), регуляторной Т-клетки, лимфоидной клетки-предшественника, клетки-предшественника Т-клетки и стволовой клетки, из которой могут дифференцироваться лимфоидные клетки.

84. Фармацевтическая композиция для лечения опухоли, экспрессирующей антиген созревания В-клеток (BCMA), содержащая эффективное количество одной или более из иммунореактивной клетки по любому из пп. 45-53 или одной или более из Т-клетки по любому из пп. 68-70 и фармацевтически приемлемый эксципиент, где:

указанная одна или более иммунореактивная клетка представляет собой клетку-естественного киллера (NK), CD8⁺ цитотоксический Т-лимфоцит (CTL) или CD8⁺ цитотоксический Т-лимфоцит и CD4⁺ цитотоксический Т-лимфоцит; или

указанная одна или более Т-клетка представляет собой CD8⁺ цитотоксический Т-лимфоцит (CTL) или CD8⁺ цитотоксический Т-лимфоцит и CD4⁺ цитотоксический Т-лимфоцит.

85. Фармацевтическая композиция для лечения опухоли, выбранная из группы, состоящей из множественной миеломы, неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), глиобластомы и макроглобулинемии Вальденстрема, содержащая эффективное количество одной или более из иммунореактивной клетки по любому из пп. 45-53 или одной или более из Т-клетки по любому из пп. 68-70 и фармацевтически приемлемый эксципиент, где:

указанная одна или более иммунореактивная клетка представляет собой клетку-естественного киллера (NK), CD8⁺ цитотоксический Т-лимфоцит (CTL) или CD8⁺ цитотоксический Т-лимфоцит и CD4⁺ цитотоксический Т-лимфоцит; или

указанная одна или более Т-клетка представляет собой CD8⁺ цитотоксический Т-лимфоцит (CTL) или CD8⁺ цитотоксический Т-лимфоцит и CD4⁺ цитотоксический Т-лимфоцит.

86. Фармацевтическая композиция по п. 84 или 85, где неоплазия представляет собой множественную миелому.

87. Набор для лечения опухоли, экспрессирующей антиген созревания В-клеток (BCMA), включающий одну или более из иммунореактивной клетки по любому из пп. 45-53 или одну или более из Т-клетки по любому из пп. 68-70 и письменные инструкции по применению указанной клетки для лечения субъекта, имеющего указанную опухоль, где:

указанная одна или более иммунореактивная клетка представляет собой клетку-естественного киллера (NK), CD8⁺ цитотоксический Т-лимфоцит (CTL) или CD8⁺ цитотоксический Т-лимфоцит и CD4⁺ цитотоксический Т-лимфоцит; или

5 указанная одна или более Т-клетка представляет собой CD8⁺ цитотоксический Т-лимфоцит (CTL) или CD8⁺ цитотоксический Т-лимфоцит и CD4⁺ цитотоксический Т-лимфоцит.

88. Набор для лечения опухоли, выбранной из группы, состоящей из множественной миеломы, неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, хронического
10 лимфоцитарного лейкоза (CLL), глиобластомы и макроглобулинемии Вальденстрема, включающий одну или более из иммунореактивной клетки по любому из пп. 45-53 или одну или более из Т-клетки по любому из пп. 68-70 и письменные инструкции по применению указанной клетки для лечения субъекта, имеющего указанную опухоль, где:

15 указанная одна или более иммунореактивная клетка представляет собой клетку-естественного киллера (NK), CD8⁺ цитотоксический Т-лимфоцит (CTL) или CD8⁺ цитотоксический Т-лимфоцит и CD4⁺ цитотоксический Т-лимфоцит; или

20 указанная одна или более Т-клетка представляет собой CD8⁺ цитотоксический Т-лимфоцит (CTL) или CD8⁺ цитотоксический Т-лимфоцит и CD4⁺ цитотоксический Т-лимфоцит.

89. Набор по п. 87 или 88, где неоплазия представляет собой множественную миелому.

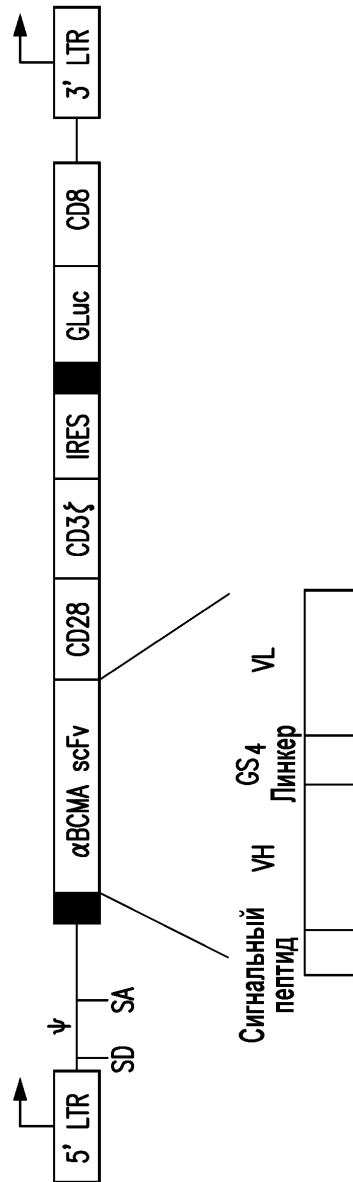
25

30

35

40

45

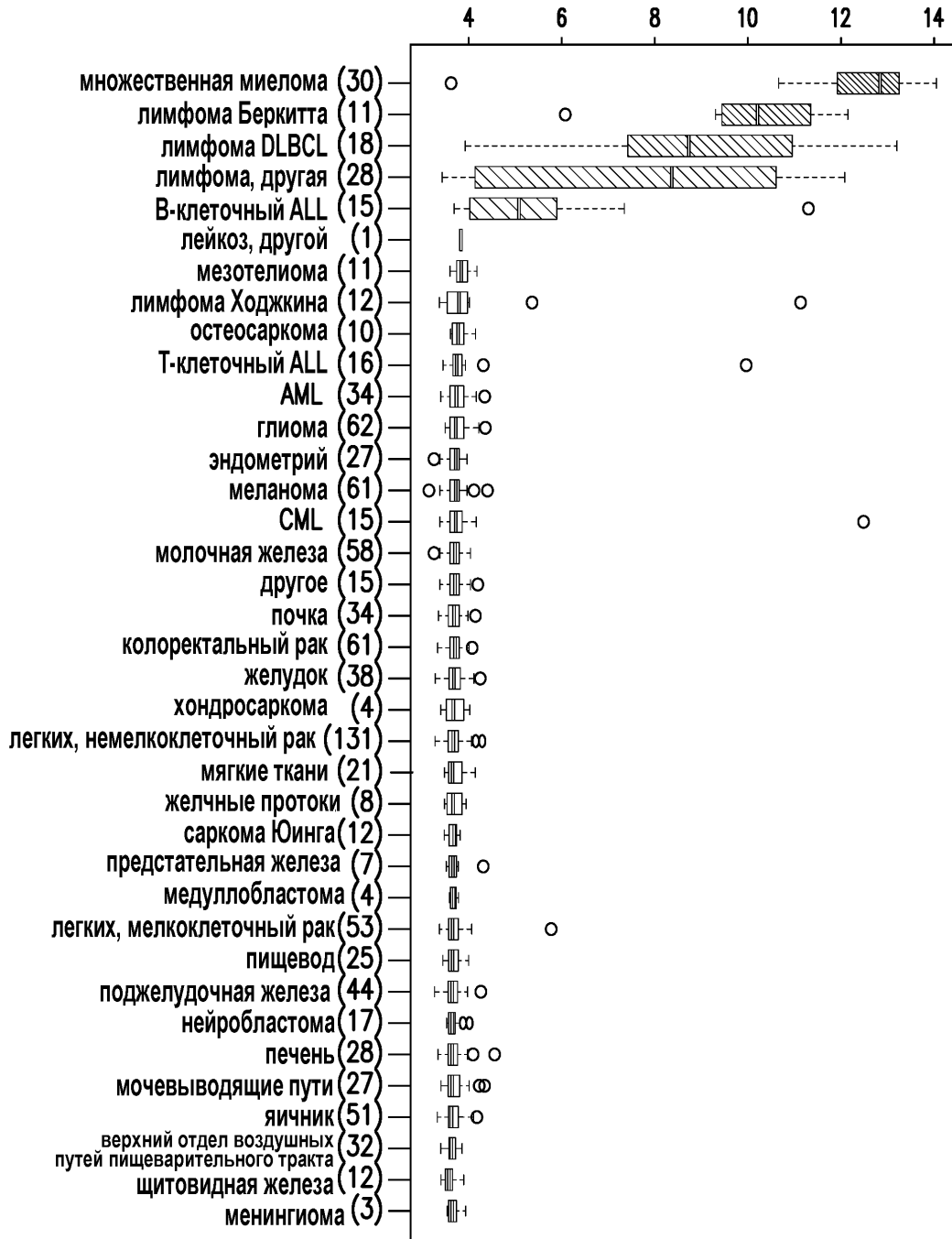


ФИГ.1

2/29

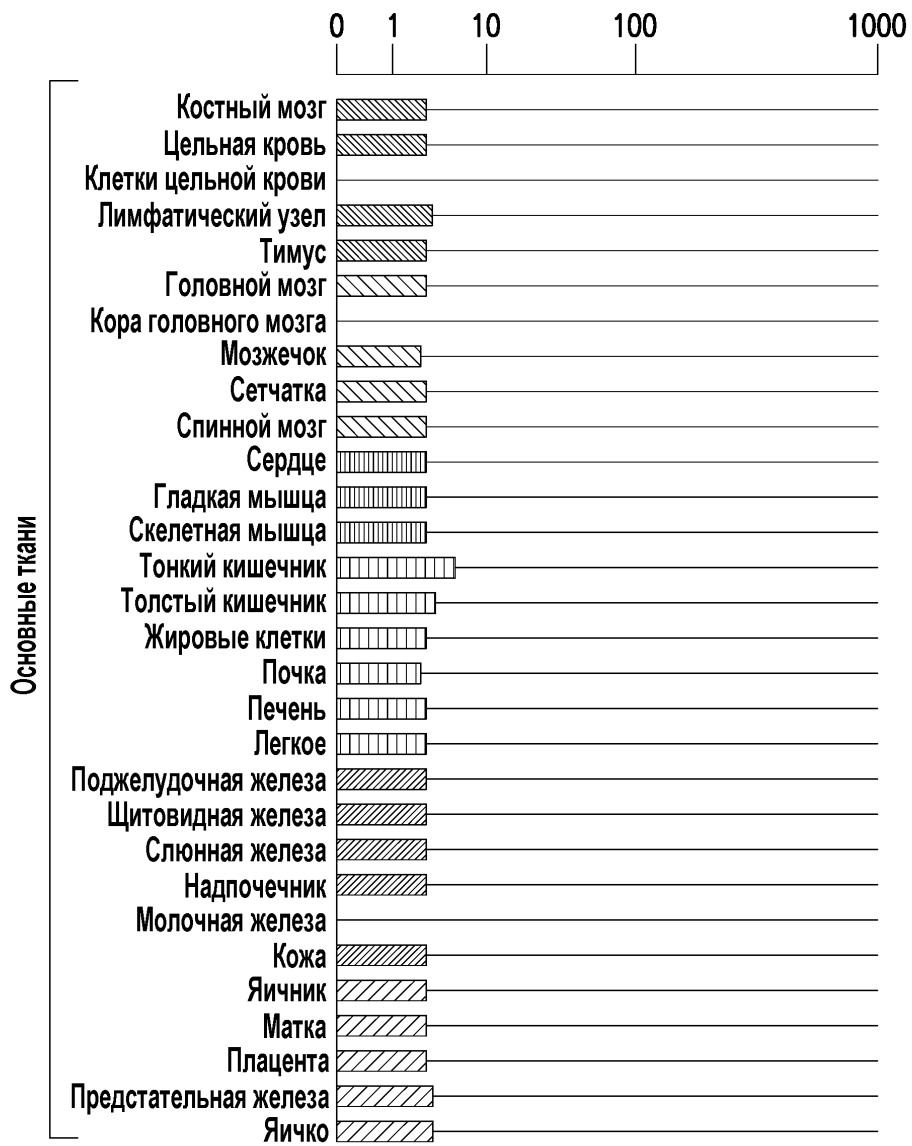
BCMA (TNFRSF17) Entrez ID: 608

Уровень экспрессии мРНК (RMA, log2)



ФИГ.2А

3/29



ФИГ.2В

4/29

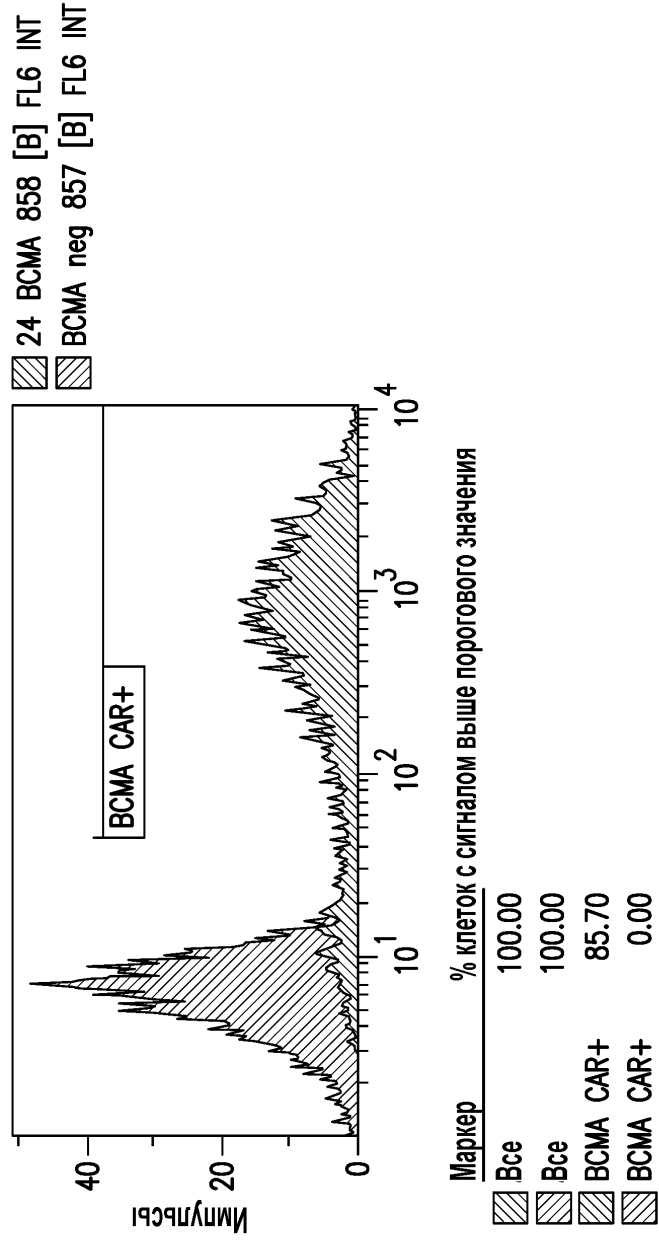


ФИГ.2С

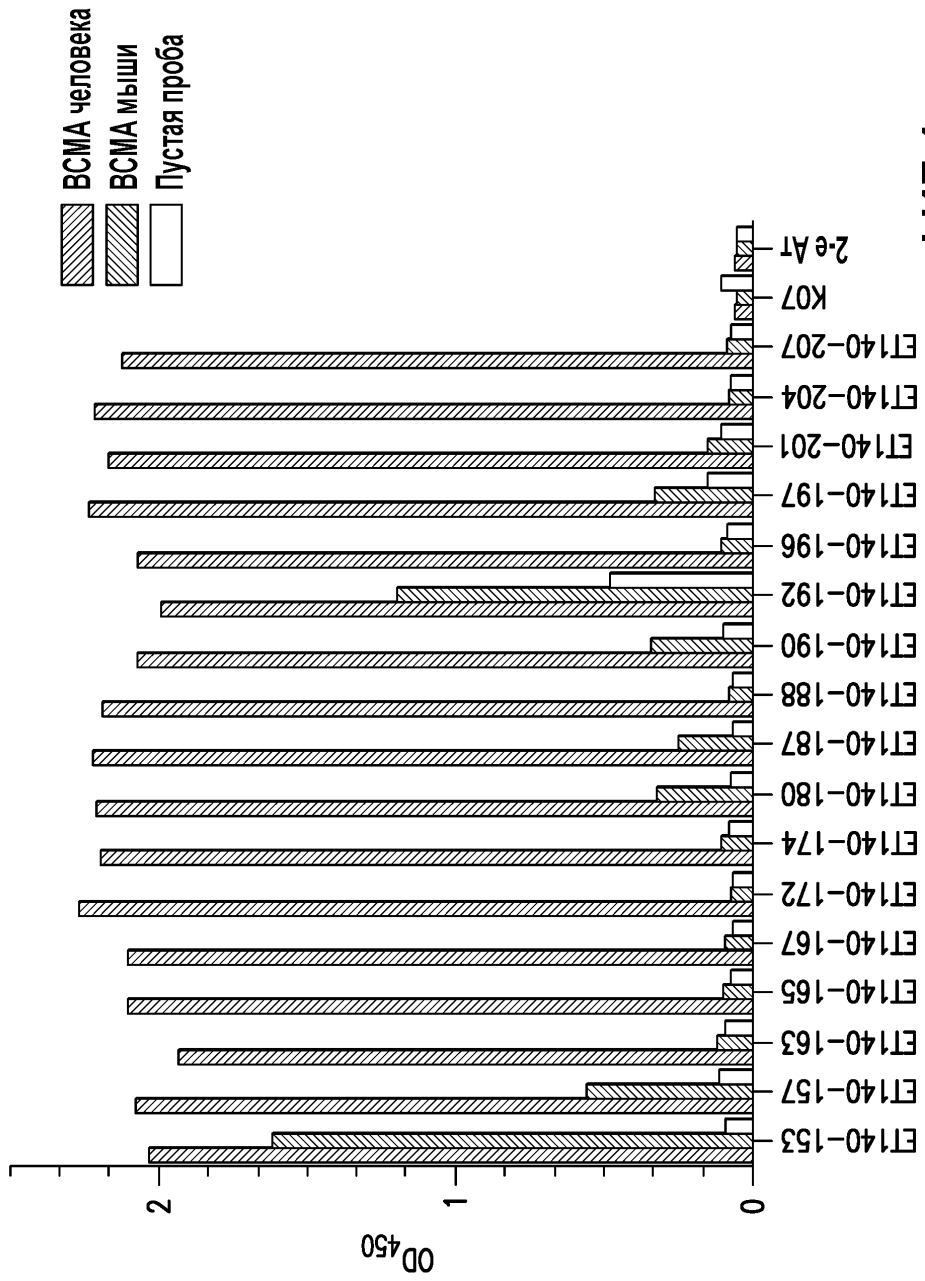


ФИГ.2D

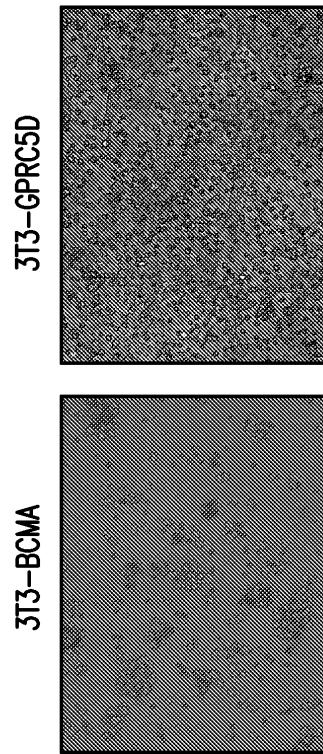
6/29



ФИГ.3



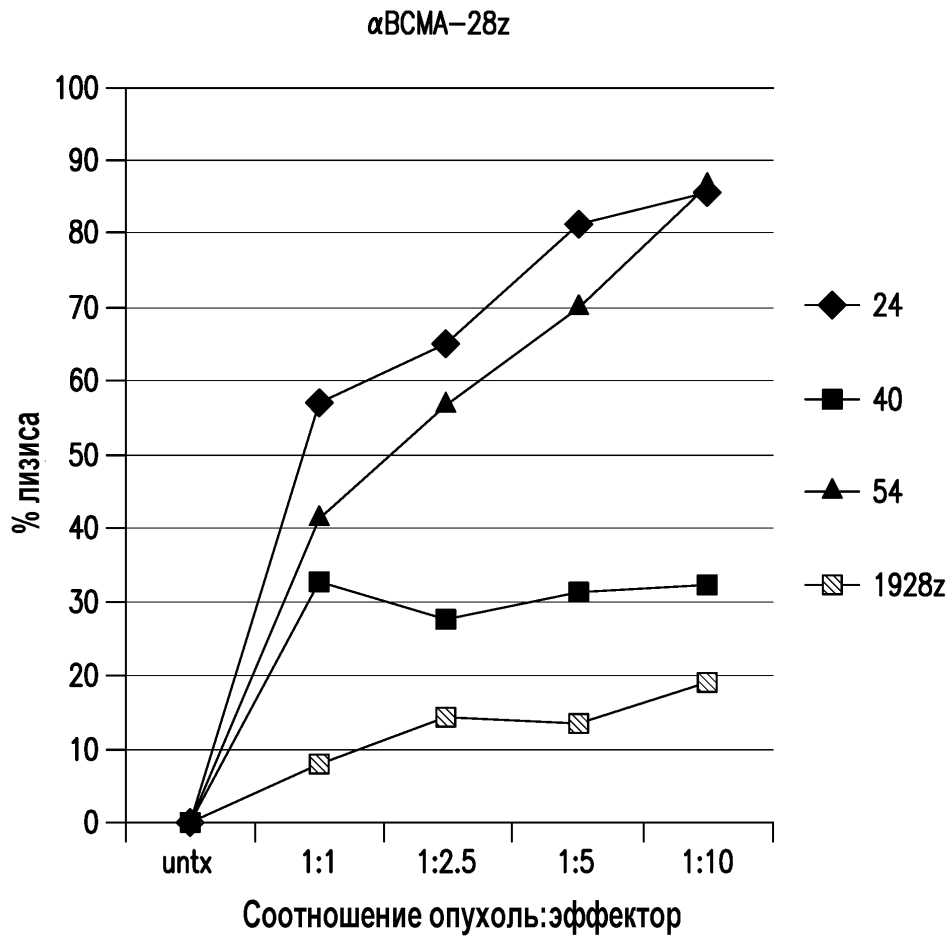
ФИГ.4



α BCMA-28z
(24) CAR T-клетки

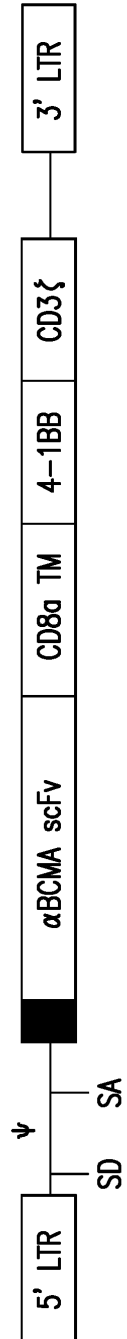
ФИГ. 5

9/29

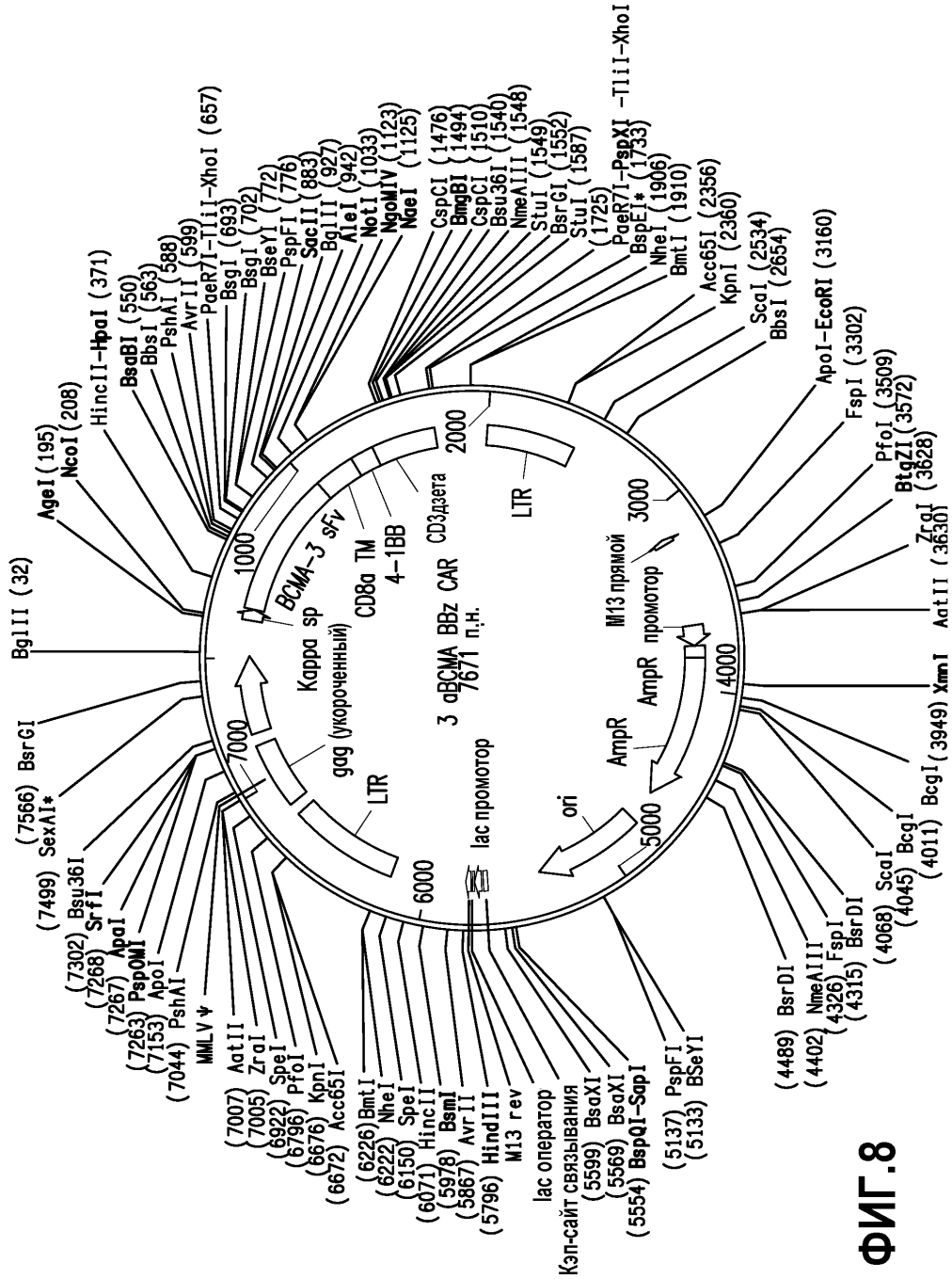


ФИГ.6

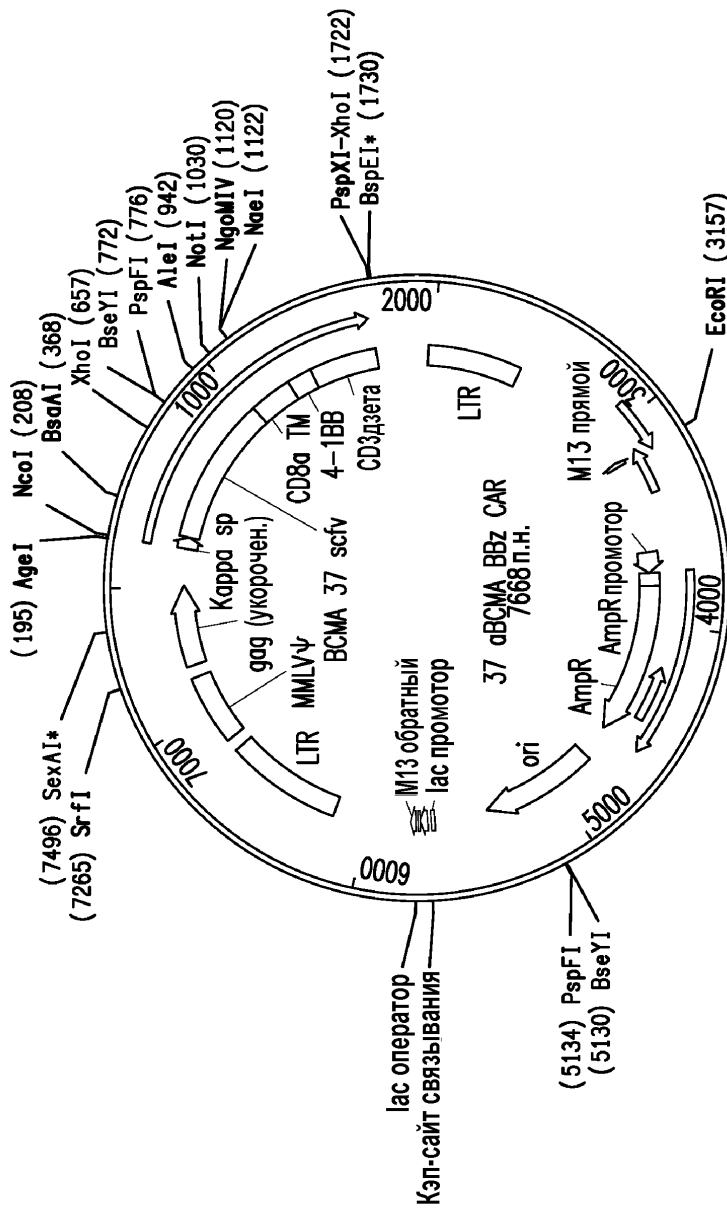
10/29



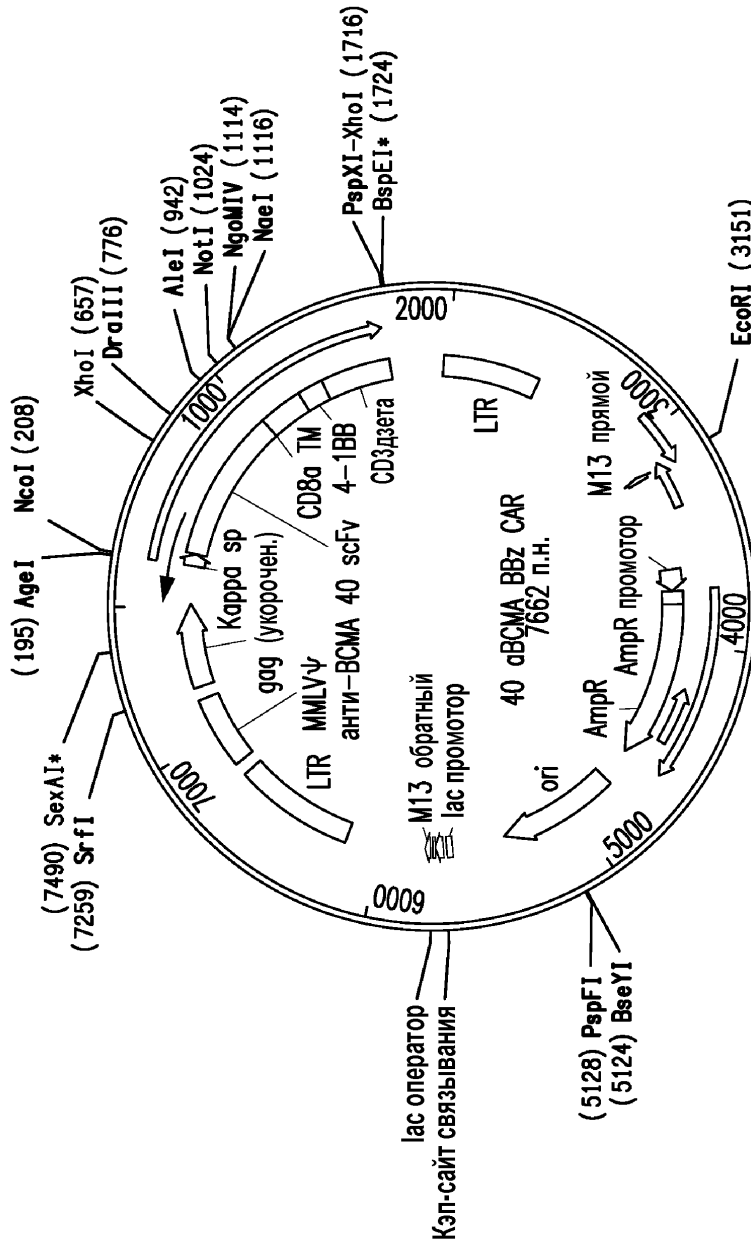
ФИГ.7



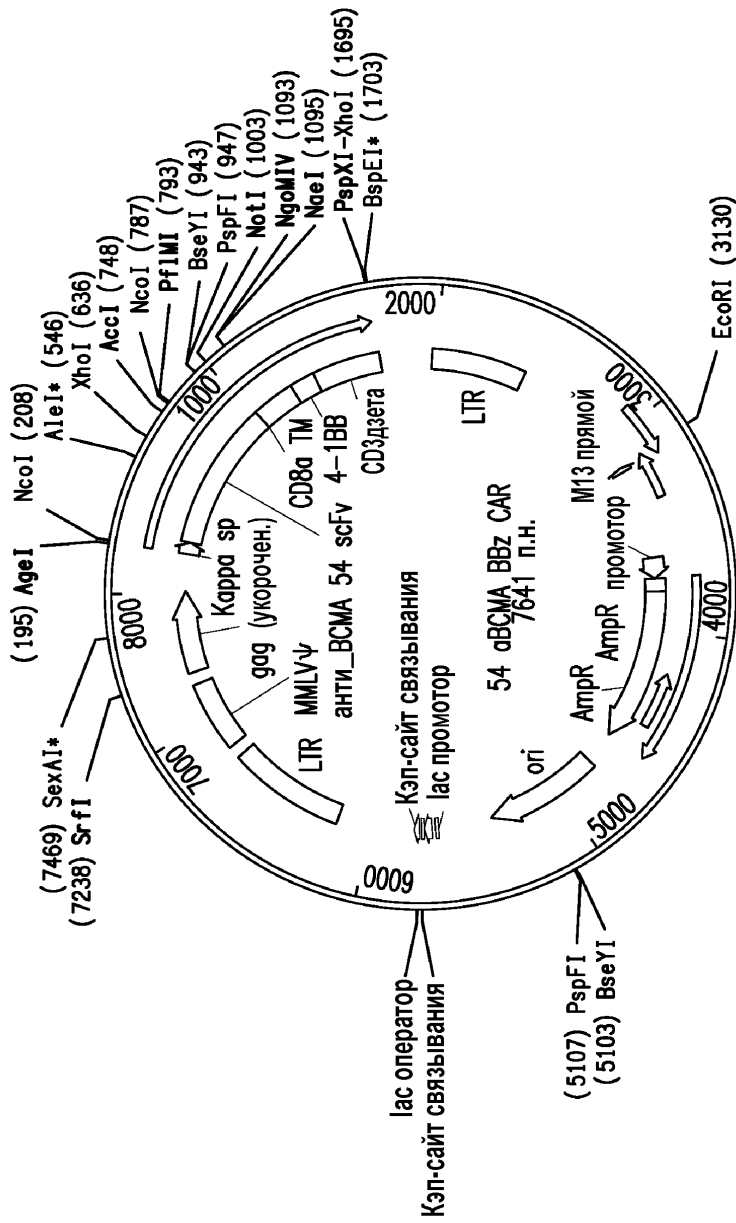
ФИГ.8



ФИГ.10

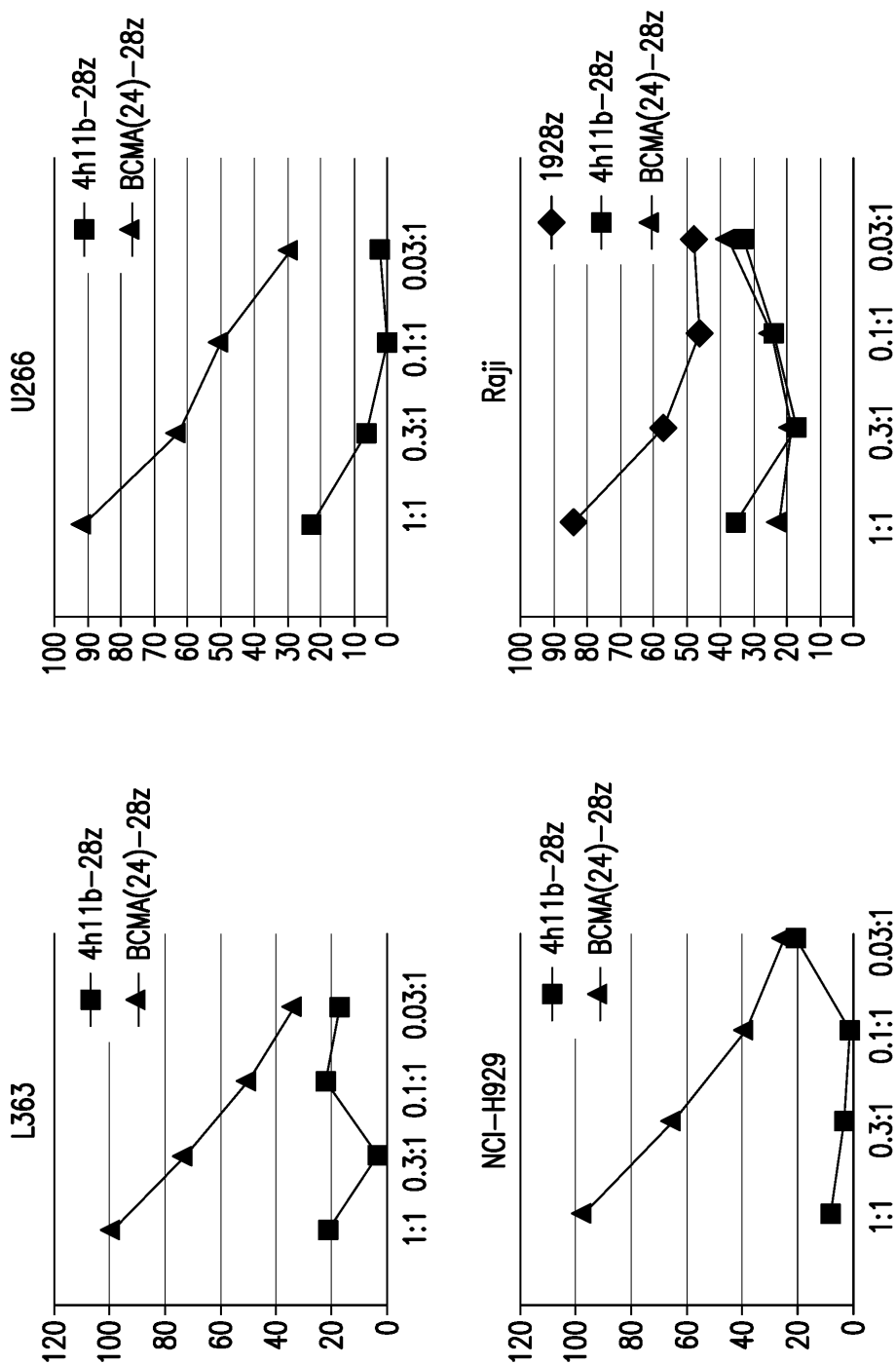


ФИГ.11

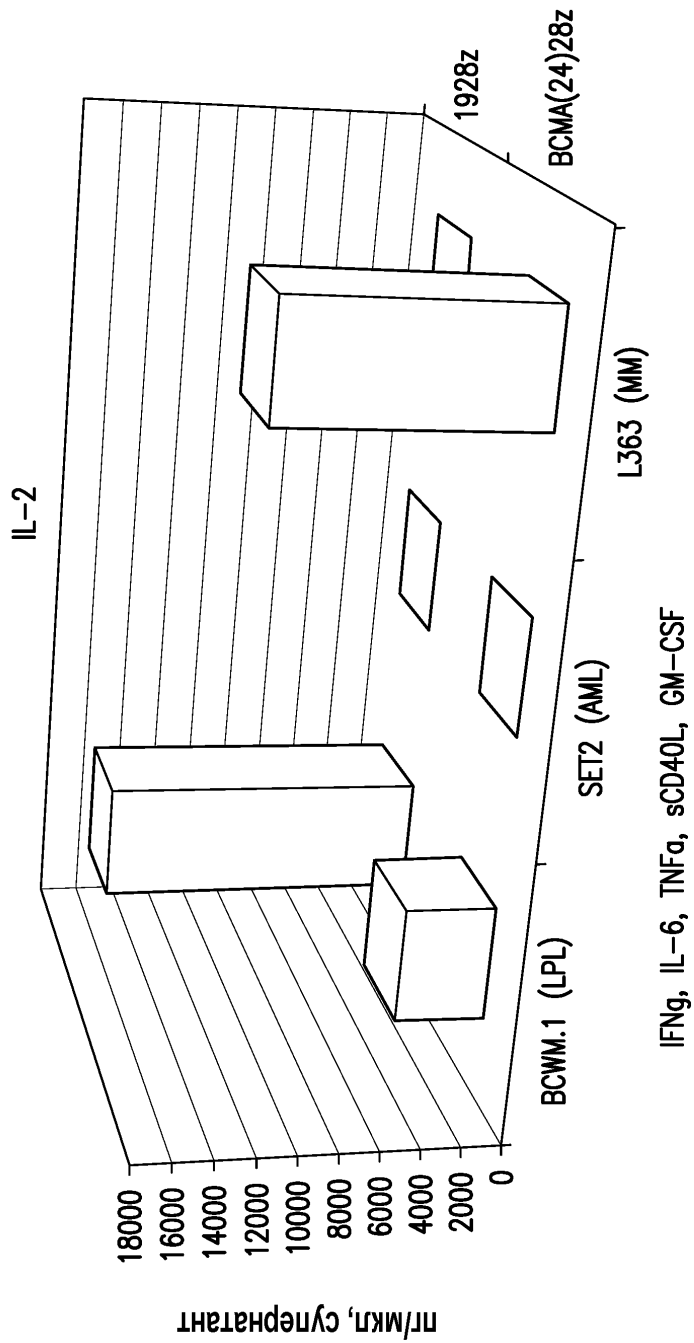


ФИГ.12

16/29



ФИГ.13



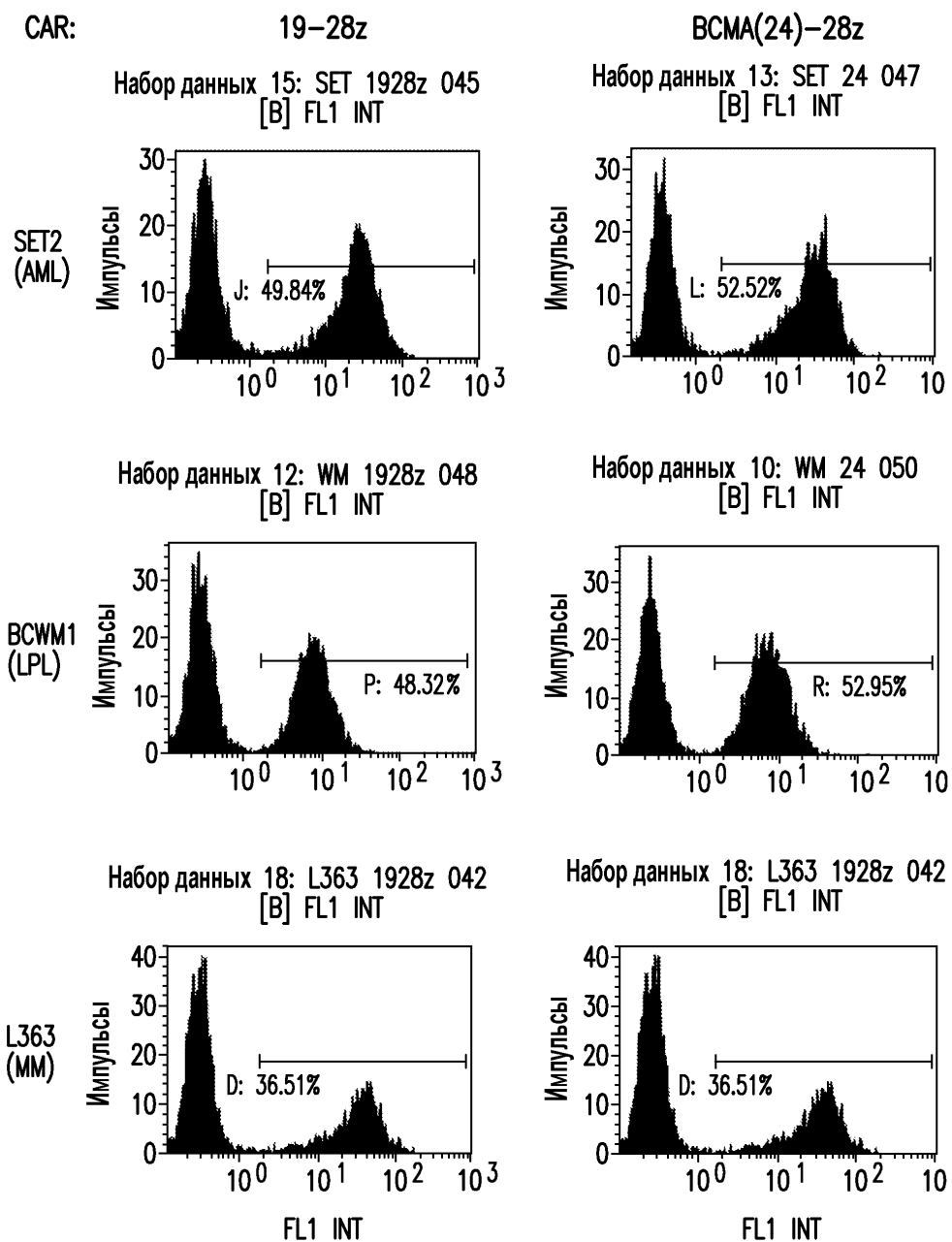
Фиг.14

18/29



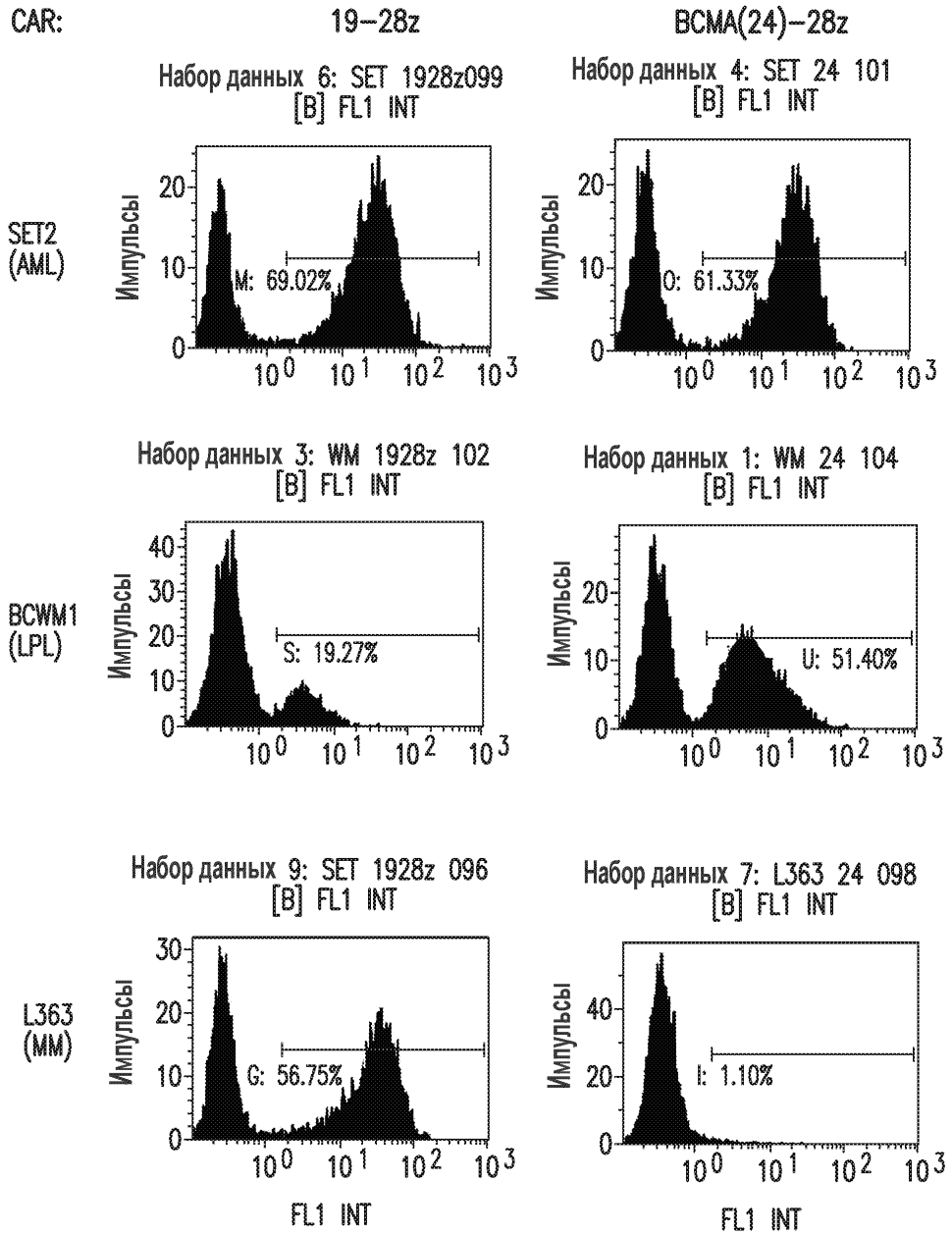
ФИГ.15

19/29



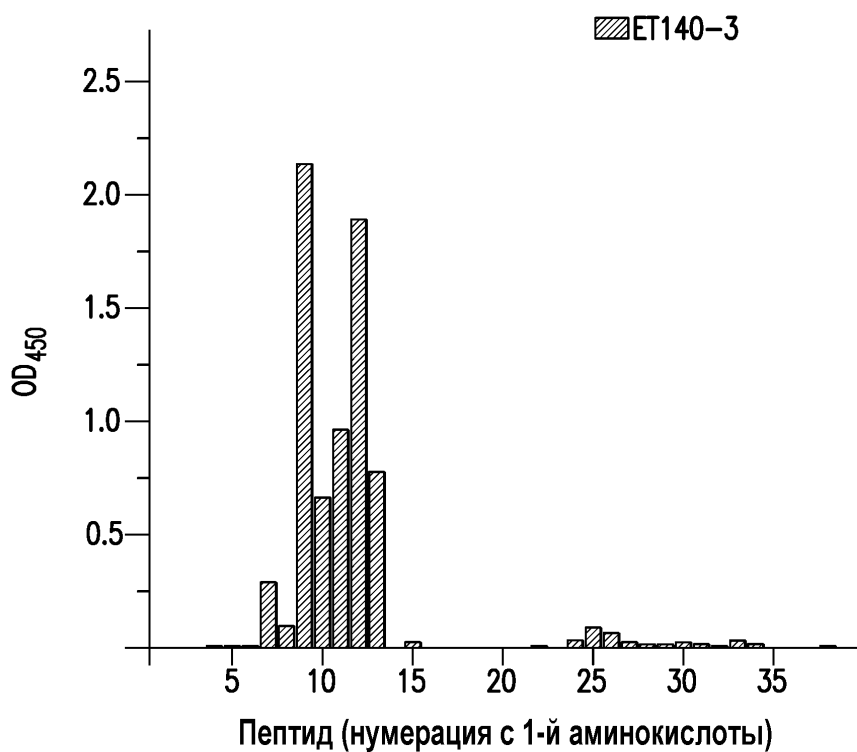
ФИГ.16А

20/29



ФИГ.16В

21/29

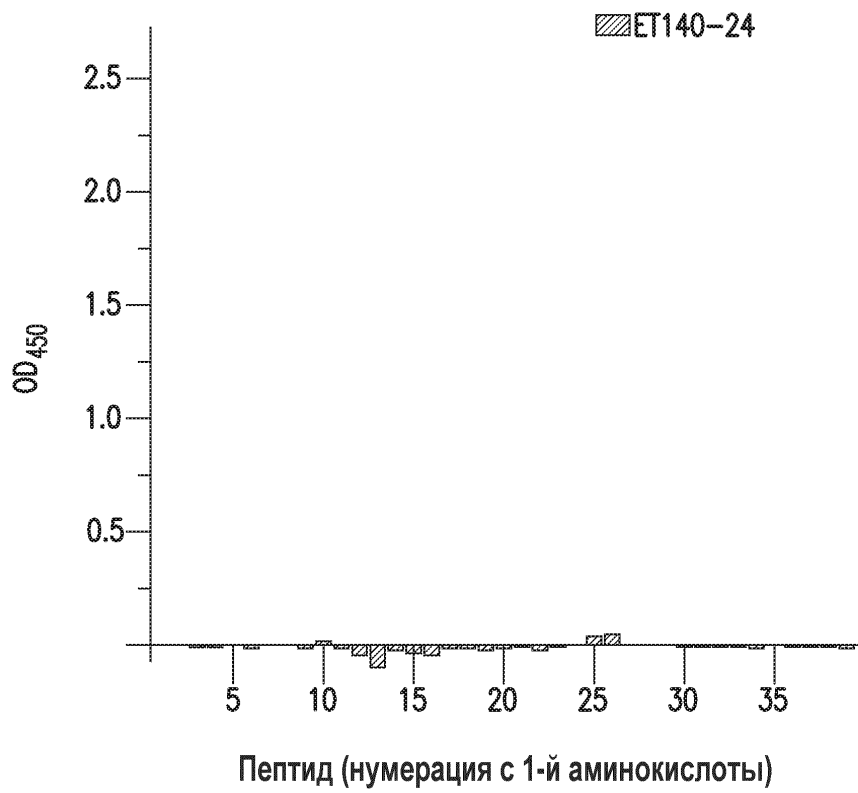


Эпитоп: аминокислоты #7-27

1 11 21 31 41 51
 LQMAQQ CSQN EYFDSLHAC IPCQLRCSSN TPPLTCQRYC NASVTNSVKG TNA

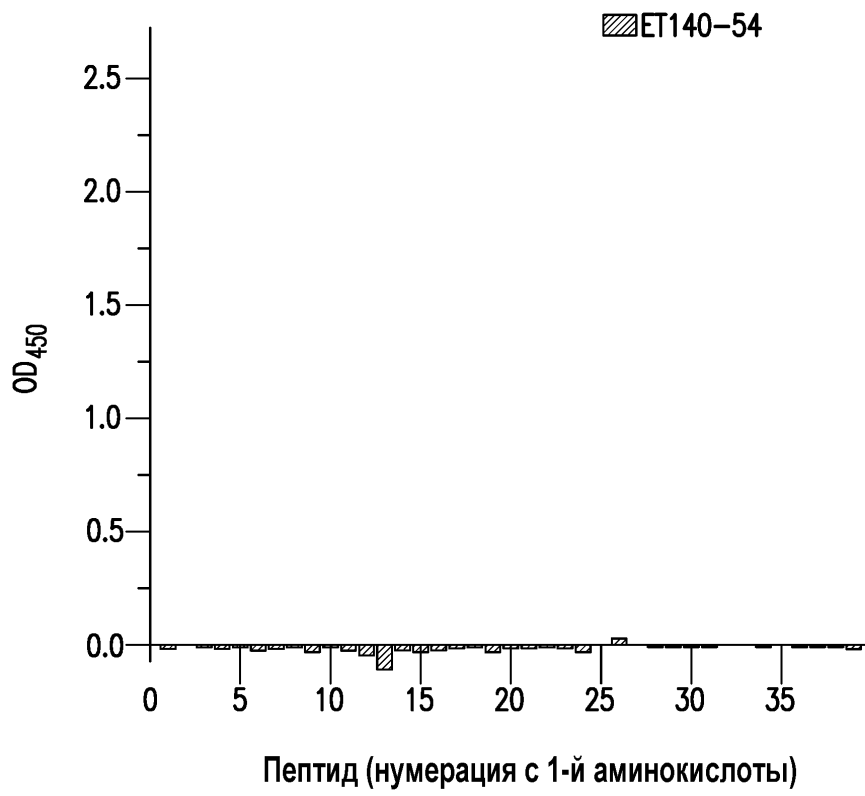
ФИГ.17

22/29



ФИГ.18

23/29



ФИГ.19

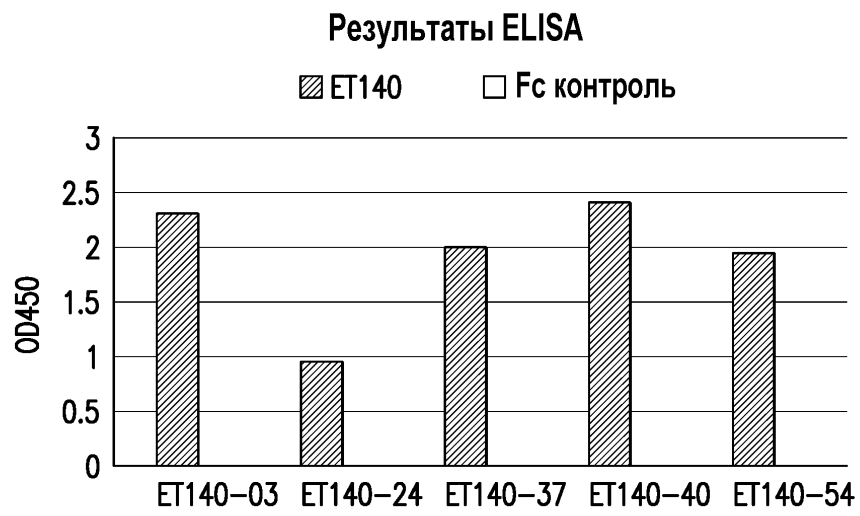
24/29

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
EI140-3 mlgG	0.084	0.076	0.086	0.094	0.08	0.127	0.381	0.178	2.249	0.758	1.067	2.08
EI140-24 mlgG	0.084	0.079	0.08	0.081	0.073	0.105	0.087	0.083	0.104	0.115	0.094	0.137
EI140-54 mlgG	0.069	0.076	0.083	0.073	0.069	0.095	0.075	0.073	0.087	0.087	0.085	0.139
901mlgG	0.084	0.075	0.089	0.088	0.073	0.118	0.087	0.078	0.116	0.094	0.108	0.186
	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
EI140-3 mlgG	1.027	0.124	0.328	0.266	0.155	0.097	0.098	0.087	0.089	0.131	0.113	0.382
EI140-24 mlgG	0.143	0.105	0.268	0.231	0.15	0.099	0.104	0.083	0.086	0.098	0.109	0.357
EI140-54 mlgG	0.138	0.104	0.276	0.263	0.146	0.105	0.099	0.081	0.077	0.111	0.101	0.325
901mlgG	0.252	0.126	0.305	0.282	0.162	0.112	0.126	0.094	0.089	0.12	0.114	0.354

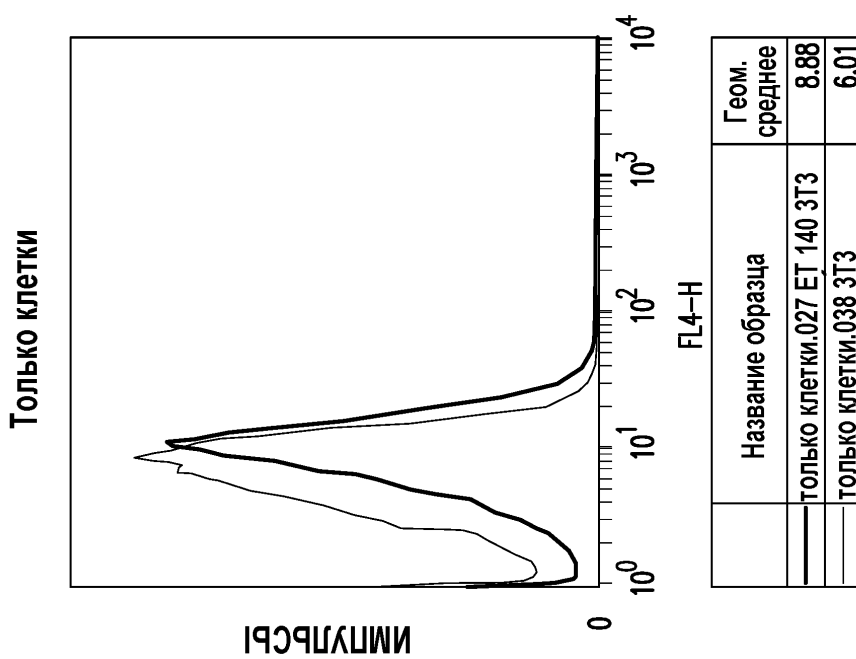
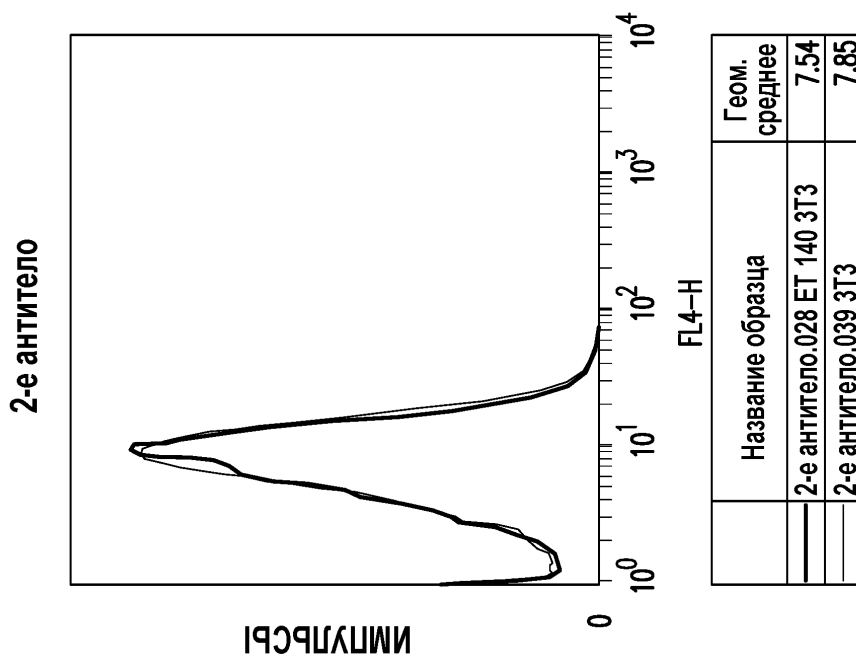
	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
EI140-3 mlgG	0.583	0.225	0.12	0.109	0.109	0.111	0.107	0.099	0.116	0.099	0.072	0.089
EI140-24 mlgG	0.537	0.212	0.1	0.101	0.09	0.083	0.085	0.092	0.083	0.069	0.076	0.084
EI140-54 mlgG	0.494	0.2	0.103	0.093	0.083	0.08	0.08	0.092	0.084	0.07	0.071	0.085
901mlgG	0.492	0.162	0.098	0.096	0.09	0.086	0.087	0.094	0.086	0.079	0.072	0.088
	37	38	39									
EI140-3 mlgG	0.085	0.08	0.072	0.074	0.07	0.066	0.068	0.072	0.074	0.065	0.07	0.069
EI140-24 mlgG	0.086	0.071	0.071	0.079	0.092	0.084	0.077	0.077	0.078	0.068	0.064	0.069
EI140-54 mlgG	0.083	0.069	0.074	0.078	0.065	0.065	0.07	0.069	0.066	0.067	0.069	0.061
901 mlgG	0.09	0.075	0.085	0.083	0.084	0.078	0.071	0.075	0.068	0.066	0.064	0.066

ФИГ.20

25/29

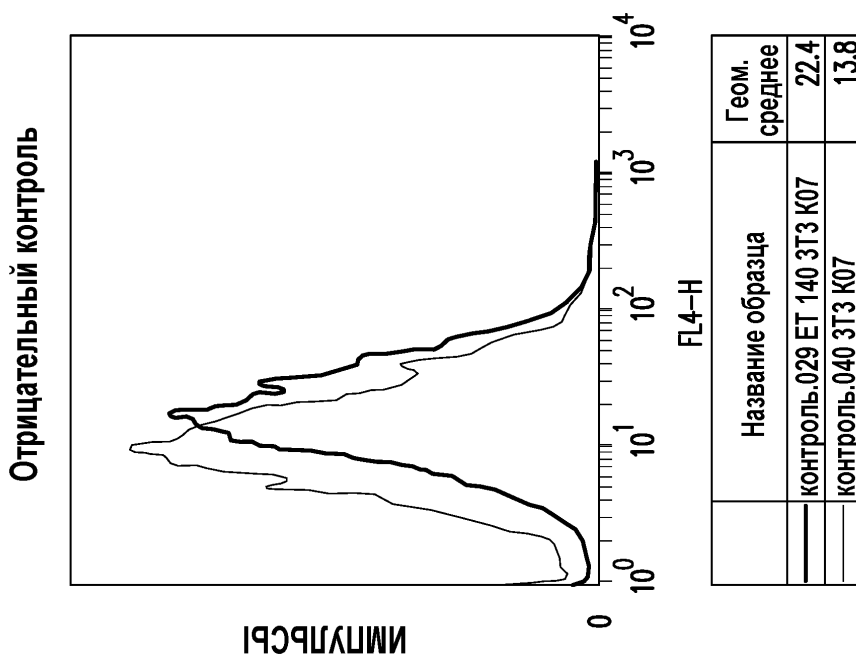
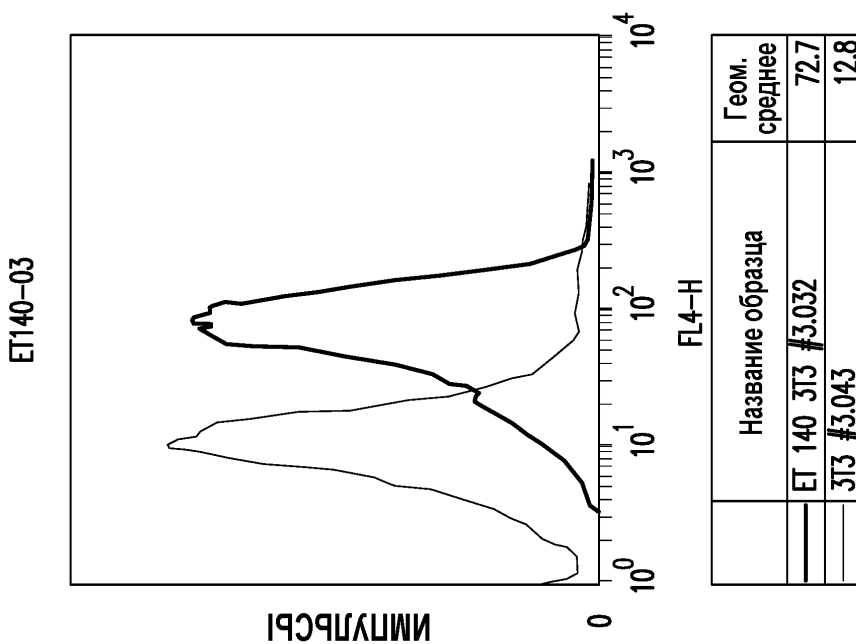


ФИГ.21

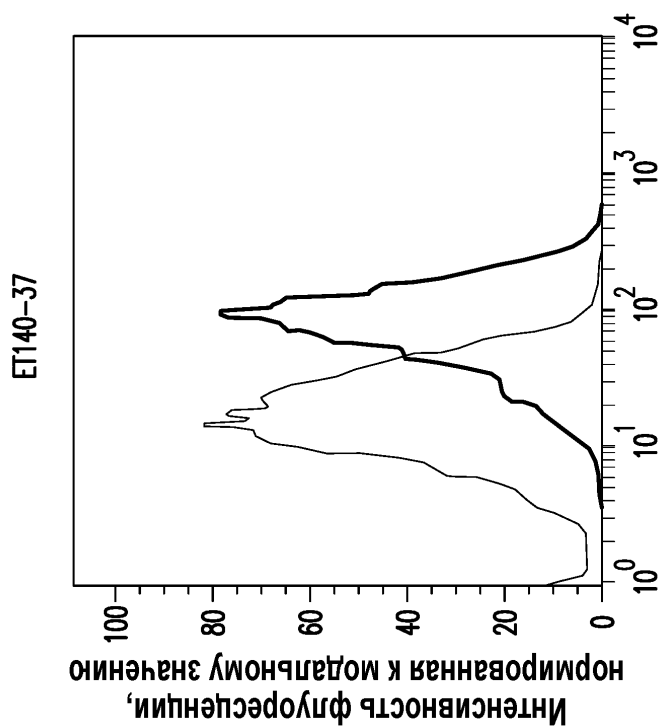


ФИГ.22А

27/29

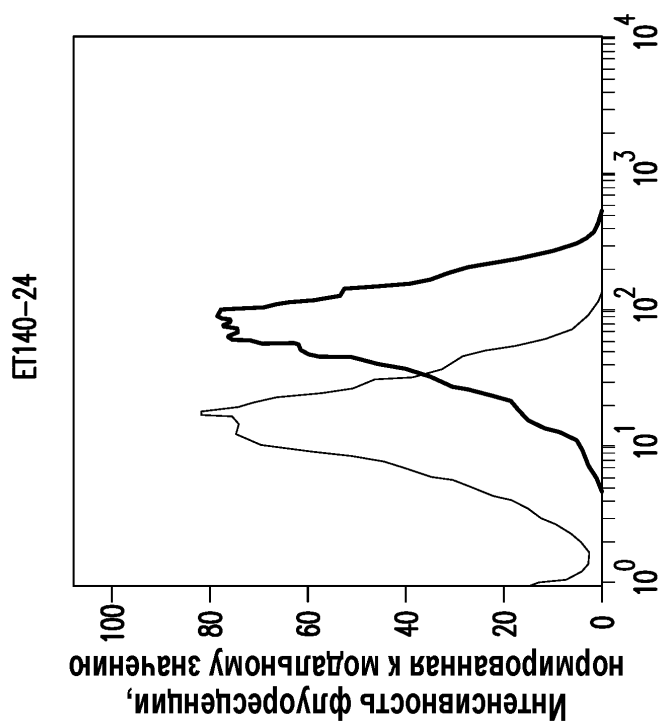


ФИГ.22В



FL4-H

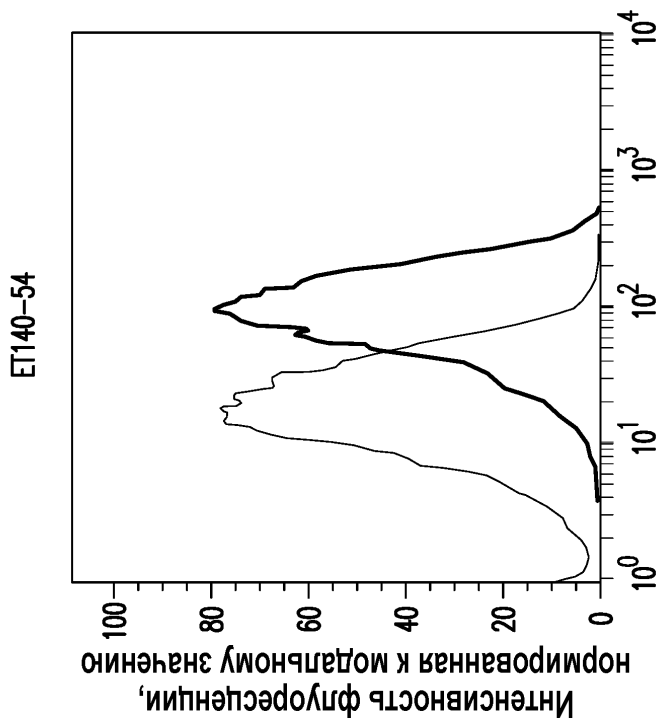
Название образца	Среднее: FL4-H
140.3T3 ET140-37.007	92.8
3T3 ET140-37.020	23.1



FL4-H

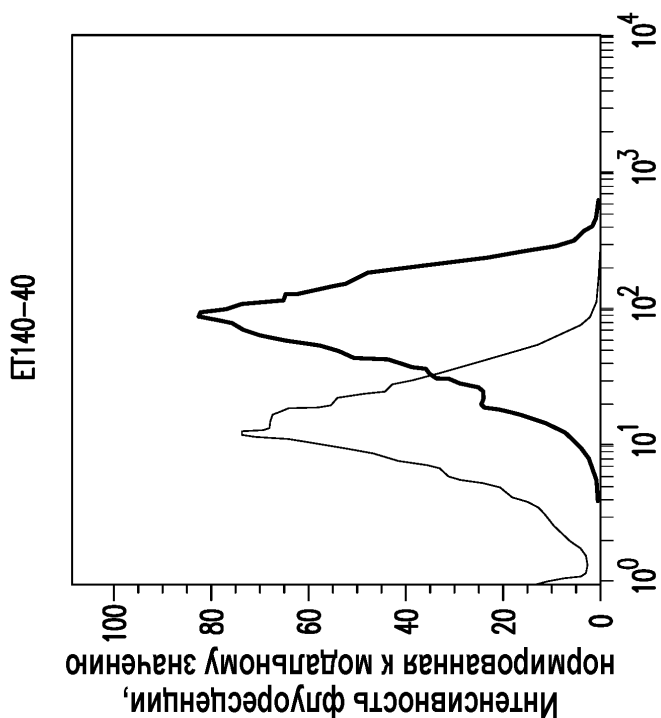
Название образца	Среднее: FL4-H
140.3T3 ET140-24.005	91.9
3T3 ET140-24.018	19.0

ФИГ.22С



FL4-H

Название образца	Среднее: FL4-H
140-3Т3 ET140-54.011	114
3Т3 ET140-54.024	25.8



FL4-H

Название образца	Среднее: FL4-H
140-3Т3 ET140-40.008	102
3Т3 ET140-40.021	19.0

ФИГ.22D