



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **118750** (13) **C2**

(51) МПК (2019.01)

C07K 16/28 (2006.01)

C12N 15/13 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 37/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2015 08519</p> <p>(22) Дата подання заявки: 13.03.2014</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 11.03.2019</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/789,325</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 15.03.2013</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 25.01.2016, Бюл.№ 2</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.03.2019, Бюл.№ 5</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/EP2014/054967, 13.03.2014</p>	<p>(72) Винахідник(и): Гемблін Пол Ендрю (GB), Люїс Елан Пітер (GB), Вебб Томас Метт'ю (GB)</p> <p>(73) Власник(и): ГЛАКСОСМІТКЛАЙН ІНТЕЛЛЕКТУАЛ ПРОПЕРТІ ДИВЕЛОПМЕНТ ЛІМІТЕД, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, United Kingdom (GB)</p> <p>(74) Представник: Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2008132601 A1, 06.11.2008 WO 2010019570 A2, 18.02.2010 WO 2014008218 A1, 09.01.2014 Depletion of LAG-3 positive cells in cardiac allograft reveals their role in rejection and tolerance / Thomas Haudebourg, Anne-Sophie Dugast, Flora Coulon et al. // Transplantation. – 2007. – Vol. 84 (11). – P. 1500-1506 Workman C. J. The CD4-related molecule, LAG-3 (CD223), regulates the expansion of activated T cells / Creg J. Workman, Dario A. A. Vignali // European journal of immunology. – 2003. – Vol. 33 (4). – P. 970–979 Antibody-mediated depletion of lymphocyte-activation gene-3 (LAG-3+)-activated T lymphocytes prevents delayed-type hypersensitivity in non-human primates / N. Poirier, T. Haudebourg, C. Brignone et al. // Clinical and experimental immunology. – 2011. – Vol. 164 (2). – P. 265-274</p>
--	--

(54) АНТИТІЛО ДО LAG-3

(57) Реферат:

Винахід стосується гуманізованого антитіла, здатного до зв'язування гена активації лімфоцитів 3 (LAG-3), ізольованої молекули нуклеїнової кислоти, вектора експресії, клітини-хазяїна, способу отримання антитіла та фармацевтичної композиції, що містить дане антитіло.

UA 118750 C2

Винахід стосується антиген-зв'язуючих білків, зокрема антитіл, які зв'язують ген активування лімфоцитів (LAG-3) та викликають виснаження активованих Т-клітин, які здійснюють експресію LAG-3, поліпуклеотидів, які кодують такі антиген-зв'язуючі білки, фармацевтичних композицій, які містять ці антиген-зв'язуючі білки та застосування цих антиген-зв'язуючих білків у лікуванні та/або профілактиці хвороб, пов'язаних з залученням патогенних Т-клітин.

Ген активування лімфоцитів-3 (LAG-3) є негативним ко-стимуляторним рецептором, який змінює гомеостаз, проліферацію та активацію Т-клітин. (Sierro S et al; Expert Opin. Ther. Targets (2010) 15: 91-101). Білок LAG-3 належить до суперродина імуноглобуліну, є подібним до білка CD4 та також, як і білок CD4, зв'язується з молекулами головного комплексу гістосумісності другого класу (MHC class II), але має вдвічі більшу спорідненість та на сайті, що відрізняється від (Huard B et al., (1997) Proc Natl Acad Sci USA 94: 5744-9). Окрім функцій, що значно відрізняються, (CD4 є позитивним ко-стимуляторним рецептором), ці два рецептори також мають різний механізм регулювання. Експресія CD4 постійно відбувається на поверхні всіх зрілих CD4+Т-клітин, та тільки мала частина цього білка має внутрішньоклітинне розташування, тоді як великий відсоток молекул LAG-3 залишається у клітині поруч з центром утворення мікротрубочок та лише викликає наступну антиген - специфічну Т-клітинну активацію (Woo SR et al., (2010) Eur J Immunol 40: 1768-77). Роль LAG-3 як негативного регулятора Т-клітинних відповідей лежить в основі досліджень на мишах з "заблокованим" геном LAG-3 та застосування блокуючих антитіл до LAG-3 у моделі систем in vitro та in vivo (Sierro S et al., Expert Opin. Ther. Targets (2010) 15: 91-101; Hannier S et al (1998), J Immunol 161: 4058-65; Macon-Lemaitre L et al (2005), Immunology 115: 170-8; Workman CJ et al (2003), Eur J Immunol 33:970-9).

Білок LAG-3, який утворюється на клітинній поверхні внаслідок експресії має вигляд димеру, який є необхідним для утворення стійких сайтів зв'язування молекул головного комплексу гістосумісності другого класу (Huard B et al. (1997) Proc Natl Acad Sci USA 94: 5744-9). Також LAG-3 у розчинній формі зустрічається у сироватці здорових донорів та пацієнтів, хворих на рак та туберкульоз (Lienhardt C et al. (2002), Eur J Immunol 32: 1605-13; Triebel F et al (2006). Захворювання на рак Lett 235: 147-53) та ця форма може корелюватися з кількістю LAG-3+Т-клітин (Siawaya J et al. (2008). J of Infection 56: 340-7). Ключовою ознакою LAG-3 як цільового антигену для агента підсиленого лімфоцитарного виснаження є його відносно вибіркового, порівняно до інших сучасних клінічно застосованих агентів, як-то CampathTM (Т/В - клітини), Amezive (найбільш CD45RO+Т-клітини) або Rituxan (В-клітини), профіль експресії. Було також визначено, що незначне число молекул, як-то LAG-3, OX40, MHC class II, CD69, CD38, ICOS та CD40L є стійкими маркерами активації Т-клітин in vivo у людини. Однак, за винятком LAG-3 та OX40, більша частина з цих молекул також є продуктом постійної експресії у природних регуляторних Т-клітинах (T regs) людини або інших типів клітин. Експресія LAG-3 відбувається у малому відсотку Т-клітин здорової людини (приблизно 1-4 %) та у подібному відсотку NK - клітин (Baixeras E et al. (1992), J Exp Med 176: 327-37; Huard B et al (1994), Immunogenetics 39: 213-7). Після активації анти-CD3 антитілами приблизно 30-80 % обох типів Т-клітин (CD4+ та CD8+) впродовж 24-48 год. демонструють експресію LAG-3 та цей відсоток зростає у присутності IL2, IL7 та IL12 (Sierro S et al, Expert Opin. Ther. Targets (2010) 15: 91-101; Bruniquel D et al (1998), Immunogenetics 48: 116-24). Після антиген-специфічного стимулювання з сенсibiliзуючим антигеном (тобто із застосуванням цитомегаловірусу або анатоксину правця) більшість активованих Т-клітин є LAG-3+ клітинами. Крім того, експресія LAG-3 у людини відбувається у субпопуляції (1-10 %) клітин CD4+CD25+FoxP3+T regs в крові здорової людини. Схоже, що ця популяція є функціонально супресивною in vitro за рахунок клітинного контакту та IL10 - залежних механізмів, отже може бути популяцією нещодавно активованих природних або індукованих регуляторних Т-клітин [Camisaschi C, Casati C, Rini F et al. (2010). Експресія LAG-3 визначає субпопуляцію CD4+CD25highFoxP3+T regs клітин, які поширюються у пухлинних місцях (J. Immunol 184: 6545-51). Присутність LAG-3 також було виявлено у інших типах клітин кровотворних клітинних ліній, як-то плазмацитоїдні дендритні клітини, В-клітини та NKT-клітини, але тільки у мишей та, головним чином, після відповідної активації (Sierro S, Ромеро Р & Speiser D; Expert Opin. Ther. Targets (2010) 15: 91-101).

Виснаження LAG-3+Т-клітин може бути застосовано для лікування або запобігання появи залежних від Т-клітин імунозапальних розладів. У аутоімунних захворюваннях, коли більшість автореактивних клітин постійно знаходяться в активованому стані у місці захворювання та/або рециркулюють на периферії, короткий курс застосування виснажуючого антиген - зв'язувального білка може вибірково призвести до зменшення цього набору аутоімунних Т-клітин із забезпеченням довгострокової ремісії. Пріоритетність цього підходу було продемонстровано лікуванням із застосуванням антитіл CampathTM, які виснажують пан-лімфоцити, в якому однією ін'єкцією (12 мл) зменшували відсоток рецидиву на 74 % у порівнянні зі стандартним лікуванням

під час досліджень розсіяного склерозу (The CAMMS223 Trial Investigators (2008), N Engl J Med. 359:1786-801). Завдяки більш вибірковій експресії LAG-3 у порівнянні з CD52, мішенню для Campath™ є вплив на набір неушкоджених та позоставлених Т-клітин пам'яті та природних клітин Тregs, який треба зменшити. Це, як очікується, призведе до покращення терапевтичного індексу, збереження ефективності, але разом зі зменшенням ризику зараження та онкогенності також можуть виникнути автоімунні прояви, пов'язані з антитілами Campath™. Крім того, у разі застосування моделі туберкульозної шкірної провокаційної проби у бабуїна, спрямовані до LAG-3 химерні антитіла IMP731 опосередковували виснаження LAG-3+Т-клітин як на периферії, так і у місці шкірної провокаційної проби, що призвело до зменшення відповіді на цю туберкульозну шкірну провокаційну пробу (Poirier N et al. (2011), Clin Exp Immunol 164: 265-74). У наступних дослідженнях було відмічено виснаження LAG-3 поліклональними антитілами LAG-3+ інфільтруючих Т-клітин з серцевого алотрансплантату у щурів та збільшення часу життя таких трансплантатів (Haudebourg T et al. (2007), Transplantation 84: 1500-1506).

Отже, у цій галузі існує необхідність отримання антиген-зв'язуючих білків, зокрема гуманізованих антитіл, які будуть зв'язувати LAG-3 та викликати виснаження LAG-3+ активованих Т-клітин, та які може бути застосовано у лікуванні автоімунних захворювань, як-то псоріаз, хвороба Крона, ревматоїдний артрит, первинний біліарний цироз, системний червоний вовчак (SLE), синдром Шегрена, розсіяний склероз, виразковий коліт та автоімунний гепатит; інфекційних та алергічних захворювань та захворювань на рак.

У широкому сенсі цей винахід стосується антиген-зв'язуючих білків, як-то гуманізованих антитіл, які зв'язують ген активації лімфоцитів - 3 (LAG-3) та можуть бути здатними викликати виснаження LAG-3+ активованих Т-клітин. Крім того, антиген-зв'язуючі білки винаходу можуть містити ділянки CDRL1, CDRL2 та CDRL3 послідовності SEQ ID № 5.

Описані тут антиген-зв'язуючі білки може бути застосовано у лікуванні або профілактиці захворювань, пов'язаних з втручанням патогенних Т-клітин, наприклад, автоімунних захворювань, як-то псоріаз, хвороба Крона, ревматоїдний артрит, первинний біліарний цироз, системний червоний вовчак (SLE), синдром Шегрена, розсіяний склероз, виразковий коліт та автоімунний гепатит; інфекційних захворювань, алергічних захворювань та захворювань на рак. Відповідним чином цим винаходом додатково передбачені фармацевтичні композиції, які містять антиген - зв'язуючий білок за винаходом та вибірково один або декілька фармацевтично прийнятних допоміжних речовин та/або носіїв.

Опис креслень.

Фіг. 1: Зв'язування антитіл з клітинами EL4 (А), які здійснюють експресію LAG-3 та активованими CD3+Т-клітинами людини (В). Як негативний контроль було застосовано препарат Синагіс (Synagis), який являє собою моноклональні антитіла до незв'язаної мішені.

Фіг. 2: Дія внутрішньочеревно введених афукозилованих антитіл H5L7BW на спільно введених активовані клітини МКПК людини, вилучені з черевної порожнини через 24 год. після ін'єкції. А) Кількісний аналіз Т-клітин CD4⁺LAG-3⁺ та CD8⁺LAG-3⁺ людини, здійснений через 24 год. після спільного введення 1×10⁷ активованих клітин МКПК людини та 5 мг/кг контрольних антитіл, H5L7BW або Campath™ (Донор А: контроль n=2; H5L7BW n=2, MabCampath n=1; Донор В: контроль n=2; H5L7BW n=3, Campath™ n=2). В) Аналіз загальної кількості Т-клітин CD4⁺ та CD8⁺. (*p<0,001).

Фіг.3: Дія афукозилованих антитіл H5L7BW та їх посиленого варіанту H5L7, позбавленого залежної від антитіл клітинної цитотоксичності (ADCC) на спільному введенні внутрішньочеревно активованих клітин МКПК людини, вилучених з черевної порожнини через 5 год. після ін'єкції. А) Кількісний аналіз Т-клітин CD4⁺LAG-3⁺ та CD8⁺LAG-3⁺ людини, здійснений через 5 год. після спільного введення 1×10⁷ активованих клітин МКПК людини та 5 мг/кг контрольних антитіл H5L7BW або H5L7 (n=3 на групу). В) Аналіз загальної кількості Т-клітин CD4⁺ та CD8⁺. (*p<0,001).

Фіг. 4: Дія афукозилованих антитіл H5L7BW, введених внутрішньовенно за 18 год. перед введенням активованих клітин МКПК людини у черевну порожнину мишей SCID. А) Кількісний аналіз Т-клітин CD4⁺LAG-3⁺ та CD8⁺LAG-3⁺ людини, здійснений через 5 год. після внутрішньочеревної ін'єкції 5×10⁶ (n=1 на групу) або 1×10⁷ О/Н (n=4 на групу) активованих клітин МКПК людини. В) Аналіз загальної кількості CD4⁺ та CD8⁺Т-клітин. 5 мг/кг антитіл H5L7BW або контрольних антитіл вводили внутрішньовенно ін'єкцією за 18 год. перед введенням ін'єкцією активованих клітин МКПК людини. (*p<0,001, # p=0,0052).

Фіг. 5: Дія антитіл H5L7BW, H5L7 або IMP731 (5 мг/кг), внутрішньовенно введених за 18 год. до введення активованих клітин МКПК людини у черевну порожнину мишей SCID. А) Кількісний аналіз Т-клітин CD4⁺LAG-3⁺ та CD8⁺LAG-3⁺Т людини, здійснений через 5 год. після внутрішньочеревної ін'єкції 1×10⁷ (n=4 на групу) активованих клітин МКПК людини. 5 мг/кг

антитіл H5L7BW, H5L7, IMP731 або контрольних антитіл вводили внутрішньовенною ін'єкцією за 18 год. перед ін'єкцією активованих клітин МКПК людини. В) Аналіз загальної кількості CD4⁺ та CD8⁺T-клітин. 5 мг/кг антитіл, які виснажують LAG-3 або контрольних антитіл вводили внутрішньовенною ін'єкцією за 18 год. перед введенням ін'єкцією активованих клітин МКПК людини. (*p<0,001).

У широкому сенсі цей винахід стосується антиген-зв'язуючих білків, які зв'язують ген активації лімфоцитів – 3 (LAG-3) та зокрема антиген-зв'язуючих білків, які можуть викликати виснаження LAG-3+ активованих Т-клітин.

Термін "антиген - зв'язуючий білок", як тут застосовано, стосується антитіл та їх фрагментів, які є здатними до зв'язування з LAG-3. Якщо не зазначено іншого, то термін "LAG-3" як тут застосовано, стосується гена активації лімфоцитів – 3. Термін "LAG-3" охоплює, але без обмеження, продукт експресії LAG-3 у вигляді димера, розташованого на поверхні, наприклад, активованих Т-клітин, NK - клітин та В - клітин (також відомий у цей галузі, наприклад, як CD223) та розчинну форму такого продукту, знайдено, наприклад, у сировотці людини та позначену тут, як "sLAG-3". Якщо не зазначено іншого, то сполуки, позначені тут, як "sLAG-3" та "LAG-3" є людськими поліпептидами. У особливому втіленні, винаходом передбачені антиген-зв'язуючі білки, здатні до зв'язування продукту експресії LAG-3 у вигляді димера, розташованого на поверхні, наприклад, активованих Т-клітин, NK - клітин та В - клітин (також відомого, наприклад, як CD223). Точніше кажучи, винахід стосується антиген-зв'язуючих білків, здатних зв'язувати LAG-3, який виникає внаслідок експресії на активованих Т-клітинах, а також здатних викликати виснаження цих активованих Т-клітин.

У одному аспекті, винаходом передбачено антиген - зв'язуючий білок, який здатен зв'язувати LAG-3 та містить ділянку CDRL1 послідовності SEQ ID № 5 з проліном у положенні 27E.

У іншому аспекті, винаходом передбачено антиген - зв'язуючий білок, що містить ділянку CDRL1 послідовності SEQ ID № 1.

У іншому аспекті, винаходом передбачено антиген - зв'язуючий білок, який здатен зв'язувати LAG-3 та містить ділянку CDRL1 послідовності SEQ ID № 5 та який додатково містить ділянку CDRL2 та/або CDRL3 послідовності SEQ ID № 5 або їх CDR - варіант.

У іншому аспекті, винаходом передбачено антиген - зв'язуючий білок, який також містить ділянку CDRL2 послідовності SEQ ID № 2 та/або ділянку CDRL3 послідовності SEQ ID № 3 або їх CDR - варіант.

У іншому аспекті, винаходом передбачено антиген - зв'язуючий білок, який здатен зв'язувати LAG-3 та містить ділянки CDRL1, CDRL2 та CDRL3 послідовності SEQ ID №5.

У іншому аспекті, винаходом передбачено антиген - зв'язуючий білок, який містить одну або декілька ділянок CDRH1, CDRH2 та CDRH3 послідовності SEQ ID № 10 або їх CDR – варіант.

У іншому аспекті, винаходом передбачено антиген - зв'язуючий білок, який містить ділянки CDRL1, CDRL2 та CDRL3 послідовності SEQ ID №:5 та CDRH1, CDRH2 та CDRH3 послідовності SEQ ID №:10.

У іншому аспекті, винаходом передбачено антиген - зв'язуючий білок, який містить одну або декілька ділянок CDR або їх CDR – варіант, вибраний з групи, яка охоплює ділянку CDRH1 послідовності SEQ ID № 6, ділянку CDRH2 послідовності SEQ ID № 7 та ділянку CDRH3 послідовності SEQ ID № 8.

У іншому аспекті, винаходом передбачено антиген - зв'язуючий білок, який містить наступні CDR - ділянки:

CDRL1: SEQ ID № 1

CDRL2: SEQ ID № 2

CDRL3: SEQ ID № 3

CDRH1: SEQ ID № 6

CDRH2: SEQ ID № 7

CDRH3: SEQ ID № 8.

У іншому аспекті, винаходом передбачено антиген - зв'язуючий білок, який містить змінний легкий ланцюг, який містить ділянки CDRL1, CDRL2 та CDRL3 послідовності SEQ ID №:5 та змінний важкий ланцюг, який містить ділянки CDRH1, CDRH2 та CDRH3 послідовності SEQ ID №:10.

У іншому аспекті винаходу, антиген - зв'язуючий білок є гуманізованим антитілом, вибірково IgG.

Термін "CDR" як тут застосовано, стосується ділянки визначення комплементарності амінокислотної послідовності антиген - зв'язуючого білка. Ці ділянки є гіперзмінними ділянками важкого та легкого ланцюгів імунoglobуліну. Взагалі у змінній частині імунoglobуліну існує три

важколанцюгових та три легколанцюгових CDR (або ділянок CDR).

Будь-якому фахівцю у цій галузі буде зрозуміло, що існують різні конвенції, згідно з якими нумерують послідовності CDR, як-то Chothia (Chothia et al. (1989) Nature 342: 877-883), Kabat (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest ("Послідовності білків, цікавих з імунологічної точки зору"), 4th Ed., U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health (1987)), AbM (University of Bath) та Contact (University College London). Для отримання "мінімальної одиниці зв'язування" може бути визначена мінімальна ділянка, яка перекривається та яку застосовують у принаймні двох з перелічених вище способів нумерації (як-то Kabat, Chothia, AbM та Contact), та ця мінімальна одиниця зв'язування може бути субчастиною ділянки CDR. Структура та просторова білкова конфігурація антитіла можуть обумовити становище, коли інші залишки будуть вважатися частиною послідовності CDR, що буде зрозумілим для досвідчених фахівців.

Якщо не зазначено іншого та/або у відсутність визначеної у зв'язку з цим послідовності, то посилання на "CDR", "CDRL1", "CDRL2", "CDRL3", "CDRH1", "CDRH2", "CDRH3" мають відношення до амінокислотних послідовностей, нумерованих згідно з будь-якою з відомих конвенцій, визначених в Таблиці 1. У особливому втіленні, застосованою для нумерації конвенцією є конвенція Kabat. Наведені тут посилання на "положення 27E" стосується амінокислоти, що присутня у положенні 27E легколанцюгового змінного домену, визначеного із застосуванням конвенції нумерації Kabat. Досвідченому фахівцю буде зрозуміло, що це положення має еквівалентні положення за іншими відомими конвенціями, як-то, наприклад, Chothia, згідно з якою це положення 27E є еквівалентним положенню 30B.

В Таблиці 1 нижче наведено одне визначення, здійснене із застосуванням кожної нумераційної конвенції для кожного CDR або одиниці зв'язування. Слід зазначити, що деякі визначення CDR може бути змінено в залежності від окремої застосованої публікації.

Таблиця 1

	CDR (Kabat)	CDR (Chothia)	CDR (AbM)	CDR (Contact)	Мінімальна зв'язувальна одиниця
H1	31-35/35A/ 35B	26-32/33/34	26-35/35A/35B	30-35/35A/35B	31-32
H2	50-65	52-56	50-58	47-58	52-56
H3	95-102	95-102	95-102	93-101	95-101
L1	24-34	24-34	24-34	30-36	30-34
L2	50-56	50-56	50-56	46-55	50-55
L3	89-97	89-97	89-97	89-96	89-96

Термін "варіант CDR" як тут застосовано, стосується CDR, зміненого принаймні одним (наприклад 1, 2 або 3) амінокислотним заміщенням (заміщень), делецією (делецій) або додаванням (додавань) за умови, що змінений антиген - зв'язуючий білок, який містить такий варіант CDR суттєво зберігає біологічні характеристики антиген - зв'язуючого білка перед внесенням змінень. Слід також мати на увазі, що кожен прийнятний для модифікації CDR може бути змінено окремо або у поєднанні з іншим CDR. У одному аспекті, такою модифікацією є заміщення, зокрема консервативне заміщення, як-то наведене в Таблиці 2.

Таблиця 2

Бічний ланцюг	Члени
Гідрофобні	Met, Ala, Val, Leu, Ile
Нейтральні гідрофільні	Cys, Ser, Thr
Кислі	Asp, Glu
Основні	Asn, Gln, His, Lys, Arg
Залишки, які впливають на орієнтацію ланцюга	Gly, Pro
Ароматичні	Trp, Tyr, Phe

Наприклад, амінокислотні залишки мінімальної одиниці зв'язування у варіанті CDR можуть залишатися такими ж саме, але прилеглі з обох боків залишки, які містять CDR, як частину

визначення (визначень) згідно з конвенцією Kabat або Chothia можуть бути заміщені консервативним амінокислотним залишком.

Такі антиген-зв'язуючі білки, які містять, як описано вище, змінені CDR або мінімальні одиниці зв'язування, можуть бути позначені тут, як "функціональні варіанти CDR" або "функціональні варіанти одиниці зв'язування".

Антиген-зв'язуючі білки винаходу можуть бути здатними зв'язувати sLAG-3. У одному аспекті, рівноважна константа дисоціації (KD) взаємодії антиген - зв'язуючого білка з sLAG-3 дорівнює 10 нМ або менше, як-то 1 нМ або менше, наприклад, знаходиться у межах 1-300, 400, 500 пМ або у межах 500 пМ – 1 нМ. Фахівцям буде зрозуміло, що чим числове значення KD буде менше, тим сильніше буде зв'язування. Величина, яка є зворотною від KD (тобто 1/KD) є рівноважною константою асоціації (KA) та її вимірюють у одиницях M⁻¹. Фахівцям буде зрозуміло, що чим числове значення KA буде вище, тим сильніше буде зв'язування.

У одному аспекті винаходом передбачені антиген-зв'язуючі білки, здатні зв'язувати рекомбінантний LAG-3 з KD, меншою за 1 нМ, наприклад, 1–300 пМ, як виявлено поверхневим плазмонним резонансом з аналізом із застосуванням біосенсора Biacore™, та із застосуванням рекомбінантних позаклітинних доменів (ECD) LAG-3 людини або макаки-крабоїда (відповідно, послідовності SEQ ID №№ 51 та 52).

Крім того, антиген-зв'язуючі білки за винаходом можуть також бути здатними до зв'язування LAG-3, експресія якого відбувається на поверхні, наприклад, клітин EL4 або активованих CD3+T-клітин людини.

Антиген-зв'язуючі білки винаходу також можуть бути здатними виснажувати LAG-3+ активовані Т-клітини, зокрема Т-клітини CD4+LAG-3+ та CD8+LAG-3+. Виснаження Т-клітин LAG-3+ може відбуватися, наприклад, залежною від антитіл клітинно- опосередкованою цитотоксичною активністю (ADCC) та/або залежною від комплемента цитотоксичною активністю (CDC).

У одному аспекті, винаходом передбачені антиген-зв'язуючі білки, які є здатними викликати більш, ніж 40 % виснаження антиген-специфічних людських Т-клітин CD4 та/або CD8 LAG-3+ADCC у дослідженнях in vitro із застосуванням примітивних Т-клітин людини.

У іншому аспекті винаходом передбачено антиген-зв'язуючі білки, які з концентрацією 0,1 мкг/мл є здатними викликати більш, ніж 50 % виснаження у двогодинних дослідженнях ADCC in vitro із застосуванням клітин EL4, в яких відбувалася експресія міченого європієм LAG-3 (клітини-мішені) та клітин МКПК людини (ефекторні клітини) зі співвідношенням ефекторних клітин до клітин-мішеней, яке не перевищує 50:1. Відсоток лізису клітин було обчислено на основі вивільнення європія з клітин EL4, в яких відбувалася експресія LAG-3.

Вважають, що взаємодія між сталою ділянкою антиген - зв'язуючого білка та різними Fc - рецепторами (FcR), включаючи FcγRI (CD64), FcγRII (CD32) та FcγRIII (CD16), опосередковує ефекторні функції антиген - зв'язуючого білка, як-то ADCC та CDC. Значні біологічні ефекти також можуть бути наслідками ефекторної функціональності. Звичайно здатність до опосередкування ефекторної функції потребує зв'язування антиген - зв'язуючого білка з антигеном та не всі антиген-зв'язуючі білки будуть опосередковувати кожну ефекторну функцію.

Ефекторну функцію можна вимірювати різними способами, включаючи, наприклад, вимірювання із застосуванням зв'язування антиген - зв'язуючого білка винаходу, наприклад, антитіла, через білок FcγRIII з природними кілерними клітинами або через білок FcγRI з моноцитами / макрофагами для вимірювання ефекторної функції ADCC. Наприклад, ефекторну функцію ADCC антиген - зв'язуючого білка за винаходом у може бути оцінено у аналізі природних клітин – кілерів. Приклади таких аналізів можна знайти в роботах Shields et al, 2001 The Journal of Biological Chemistry, Vol. 276, p6591-6604; Chappel et al, 1993 The Journal of Biological Chemistry, Vol 268, p25124-25131; Lazar et al, 2006 PNAS, 103; 4005-4010.

Приклади аналізів, що призначені для визначення функції CDC, також охоплюють описані приклади у 1995 J Imm Meth 184:29-38.

У одному аспекті винаходу, антиген - зв'язуючий білок є антитілом.

Термін "антитіло", як тут застосовано, стосується молекул з доменом, подібним до домену імуноглобуліну та охоплює моноклональні (наприклад IgG, IgM, IgA, IgD або IgE), рекомбінантні, поліклональні, химерні, гуманізовані, біоспецифічні та гетерокон'югатні антитіла; одиничні змінні домени (наприклад VL), доменні антитіла (dAb®), антиген-зв'язуючі фрагменти, імунологічно ефективні фрагменти, Fab, F(ab')₂, Fv-фрагменти, Fv-фрагменти з дисульфідним зв'язком, одноланцюгові Fv, мультиспецифічні антитіла закритої конформації, scFv - фрагменти з дисульфідним зв'язком, діатіла, тандемні діатіла TANDABS™ тощо та модифіковані версії будь-чого з переліченого (огляд альтернативних форматів "антитіл" дивись у Holliger and Hudson, Nature Biotechnology, 2005, Vol 23, № 9, 1126-1136). Альтернативні формати "антитіл" також

охоплюють альтернативні каркасні структури, в яких одну або декілька ділянок CDR будь-якої з молекул відповідно до опису можна буде перетворити на прийнятний неімуноглобуліновий білковий каркас або скелет, як-то на молекулу Affibody®, каркас типу SpA, домен LDL – рецептора класу A, авімер (дивись, наприклад Патент США Application Publication №№ 2005/0053973, 2005/0089932, 2005/0164301) або на домен EGF.

У іншому аспекті, антиген - зв'язуючий білок є гуманізованим антитілом.

"Гуманізоване антитіло" є типом штучно створених антитіл, які мають CDR-ділянки від донорного імуноглобуліну, який походить не від людини та позосталі частини молекули, які походять від одного (або кількох) людського імуноглобуліну (імуноглобулінів). Крім того, залишки, які підтримують каркас може бути змінено для збереження зв'язувальної спорідненості (дивись, наприклад Queen et al., Proc. Natl Acad Sci USA, 86:10029-10032 (1989), Hodgson et al., Bio/Technology, 9:421 (1991)). Прийнятним акцепторним антитілом людини може бути антитіло, вибране з загальноприйнятої бази даних, наприклад з баз даних KABAT®, Los Alamos та Swiss Protein на основі гомології до нуклеотидних та амінокислотних послідовностей донорного антитіла. Людське антитіло, яке відрізняється наявністю гомології з каркасними ділянками донорного антитіла (на основі амінокислот) може бути прийнятним для надання сталої ділянки важкого ланцюга та/або змінної каркасної ділянки важкого ланцюга для вставки донорних CDR. Подібним чином також можна вибрати прийнятні акцепторні антитіла, здатні бути джерелом сталих або змінних каркасних ділянок легкого ланцюга. Слід також зазначити, що важкі та легкі ланцюги акцепторних антитіл не обов'язково можуть походити з того ж саме акцепторного антитіла. У роботах попереднього рівня техніки описано кілька шляхів отримання таких гуманізованих антитіл – дивись, наприклад, EP-A-0239400 та EP-A-054951.

У іншому аспекті, гуманізоване антитіло має сталу ділянку людського антитіла, яка є IgG1, наприклад, сталу ділянку важкого ланцюга послідовності SEQ ID № 46.

Слід розуміти, що цей винахід також стосується гуманізованих антитіл, які містять а) послідовність легкого ланцюга SEQ ID № 5 або послідовність легкого ланцюга з принаймні 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % тотожності до будь-якої послідовності SEQ ID № 5 та b) послідовність важкого ланцюга SEQ ID № 10 або послідовність важкого ланцюга з принаймні 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % тотожності до будь-якої послідовності SEQ ID № 10.

У іншому аспекті, винаходом передбачено гуманізоване антитіло, яке містить а) послідовність легкого ланцюга з принаймні 90 % тотожності до SEQ ID № 5 та b) послідовність важкого ланцюга з принаймні 90 % тотожності до SEQ ID № 10.

У іншому аспекті, винаходом передбачено гуманізоване антитіло, яке містить а) послідовність легкого ланцюга з принаймні 95 % тотожності до SEQ ID № 5 та b) послідовність важкого ланцюга з принаймні 95 % тотожності до SEQ ID № 10.

У іншому аспекті, винаходом передбачено гуманізоване антитіло, яке містить а) послідовність легкого ланцюга з принаймні 97 % тотожності до SEQ ID № 5 та b) послідовність важкого ланцюга з принаймні 97 % тотожності до SEQ ID № 10.

У іншому аспекті, винаходом передбачено гуманізоване антитіло, яке містить а) послідовність легкого ланцюга SEQ ID № 5 та b) послідовність важкого ланцюга SEQ ID № 10.

Слід розуміти, що винаходом додатково передбачені гуманізовані антитіла, які містять а) послідовність легкого ланцюга SEQ ID № 35 або послідовність легкого ланцюга з принаймні 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % тотожності до будь-якої послідовності SEQ ID № 35 та

b) послідовність важкого ланцюга SEQ ID № 36 або послідовність важкого ланцюга з принаймні 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % тотожності до будь-якої послідовності SEQ ID № 36.

У іншому аспекті, винаходом передбачені антиген-зв'язуючі білки, які містять послідовності CDRL1-L3 та CDRH1-H3 - відповідно SEQ ID №№ 35 та 36.

Для нуклеотидних та амінокислотних послідовностей термін "ідентичний" або "тотожність" вказує на рівень тотожності між двома нуклеїновими кислотами або двома амінокислотними послідовностями у разі оптимального вирівнювання та у порівнянні з відповідними вставками або делеціями.

Відсоток тотожності між двома послідовностями є функцією кількості ідентичних положень у цих послідовностях (тобто, "% тотожності" = "кількість ідентичних положень", розділено на "загальну кількість положень" та помножено на "100"), беручи до уваги кількість розривів у послідовності та довжину кожного такого розриву, який треба внести для оптимального вирівнювання цих двох послідовностей. Порівняння послідовностей та визначення відсотка тотожності між двома послідовностями може бути здійснено із застосуванням математичного

алгоритму, як описано нижче.

Відсоток тотожності між досліджуваною послідовністю нуклеїнової кислоти та послідовністю нуклеїнової кислоти зразка є значенням "тотожності" у відсотковому вигляді, обчисленим із застосуванням алгоритму BLASTN у разі, якщо суб'єкт - послідовність нуклеїнової кислоти має 100 % відсоток питомої довжини, включений у вирівняні сегменти з питомою послідовністю нуклеїнової кислоти після здійснення попарного вирівнювання BLASTN. Таке попарного вирівнювання BLASTN між досліджуваною послідовністю нуклеїнової кислоти та послідовністю нуклеїнової кислоти зразка здійснюють із застосуванням параметрів алгоритму BLASTN за замовчуванням, які можна отримати в Національному центрі для веб-сайту Інституту біотехнологій разом з фільтром для виключення ділянок низької складності. Важливо відзначити, що досліджувана послідовність нуклеїнової кислоти може бути описана за амінокислотною послідовністю, визначеною в одному або в кількох пунктах наведеної тут Формули Винаходу.

Антиген-зв'язуючі білки, наприклад антитіла, як-то гуманізовані антитіла винаходу можуть бути отримані трансфекцією клітини-хазяїна з вектором експресії, який містить кодуючу послідовність (послідовності) антиген - зв'язуючого білка за винаходом. Вектор експресії або рекомбінантну плазмиду отримують розміщенням цих кодуючих послідовностей антиген - зв'язуючого білка у функціональному поєднанні з загальноприйнятими регуляторними контрольними послідовностями, здатними контролювати реплікацію та експресію у клітині-хазяїні та/або секрецію продукту з цієї клітини. Регуляторні послідовності охоплюють промоторні послідовності, наприклад промотор цитомегаловірусу та сигнальні послідовності, які можуть походити з інших відомих антитіл. Таким саме чином може бути отримано другий вектор експресії, який має послідовність ДНК, що кодує легкий або важкий ланцюг комплементарного антиген - зв'язуючого білка. У певному втіленні цей другий вектор експресії є ідентичним першому за виключенням випадків, коли залучені кодуючі послідовності та селективні маркери, для впевнення, наскільки це можливо, отримання функціональної експресії кожного поліпептидного ланцюга. Альтернативним чином, кодуючі послідовності важкого та легкого ланцюгів антиген - зв'язуючого білка можуть знаходитися у одиничному векторі.

Вибрану клітину-хазяїна піддають спільній трансфекції першим та другим векторами (або звичайній трансфекції одиничним вектором) із застосуванням загальноприйнятих способів для отримання трансфікованої клітини-хазяїна за винаходом, яка буде містити обидва ланцюги (легкий та важкий) рекомбінантного або синтетичного походження. Потім трансфіковані клітини культивують із застосуванням загальноприйнятих способів для отримання сконструйованого антиген - зв'язуючого білка за винаходом. Антиген - зв'язуючий білок, який містить комбінацію обох рекомбінантних ланцюгів (важкого ланцюга та/або легкого ланцюга) потім перевіряють у культурі відповідним аналізом, як-то ІФА, або радіоімунаналізом. Подібні загальноприйнятні способи можуть бути застосовані для конструювання інших антиген-зв'язуючих білків.

Також будь-який фахівець у цій галузі може вибрати прийнятні вектори для операцій клонування та субклонування для застосування у способах та конструюванні композицій за винаходом, як-то, наприклад, можуть бути застосовані загальноприйнятні серії pUC векторів для клонування. Один вектор, pUC19, можна придбати у компанії - постачальника, як-то Amersham (Buckinghamshire, United Kingdom) або Pharmacia (Uppsala, Sweden). Крім того, будь-який вектор, здатний до легкої реплікації, має достатньо сайтів клонування та селективних генів (наприклад, генів стійкості до антибіотиків) та легко маніпулювання з ним може бути застосовано для клонування. Отже, вибір векторів для клонування не є обмежувальним фактором у цьому винаході.

Вектори експресії також можуть відрізнятися генами, прийнятними для ампліфікуючої експресії гетерологічної послідовності ДНК, наприклад гена дигідрофолатредуктази ссавців (ДГФР). Інші бажані векторні послідовності також охоплюють сигнальні послідовності полі-А, як-то сигнальні послідовності полі-А бичачого гормону росту (BGH) та бетаглобінового промотора (betaglobin). Корисні тут вектори експресії можуть бути отримані синтетично із застосуванням способів, добре відомих фахівцям у цій галузі.

Компоненти таких векторів, як-то реплікони, промотори, маркерні гени, підсилюючі та, сигнальні послідовності тощо, можуть бути отримані з торговельних або природних джерел або синтезовані відомими процедурами для застосування у контролюванні експресії та/або секреції продукту рекомбінантної ДНК у вибраному хазяїні. Також для цієї мети можуть бути вибрані інші прийнятні вектори експресії у клітинах ссавців, комах, дріжджів, бактерій та грибів.

Винахід також стосується клітинної лінії, трансфікованої рекомбінантною плазмидою, яка містить кодуючі послідовності антиген-зв'язуючих білків винаходу. Також прийнятним є застосування клітин-хазяїв, корисних для клонування та інших маніпуляцій з цими векторами

клонування. Крім того, для реплікації векторів клонування та інших етапів конструювання антиген-зв'язуючих білків винаходу можуть бути застосовані клітини різних штамів *E. coli*.

Прийнятні клітини-хазяї або клітинні лінії для експресії антиген-зв'язуючих білків за винаходом охоплюють клітини ссавців, як-то NS0, Sp2/0, CHO (як-то DG44), COS, HEK, клітини фібробластів (наприклад 3T3) та міеломи, наприклад у разі експресії у клітинах CHO або у клітинах міеломи. Також можуть бути застосовані клітини людини, що дозволяє здійснити модифікацію молекули з наданням цій молекулі прийнятних у цих клітинах особливостей глікозилювання. Альтернативним чином, можуть бути застосовані інші еукаріотичні клітинні лінії. Вибір прийнятних клітин-хазяїв ссавців та способів трансформації, культивування, ампліфікації, скринінгу та отримання та очищення продукту є добре відомим у цій галузі, дивись, наприклад, зазначену вище книгу Sambrook et al.

Бактеріальні клітини можуть виявитися корисними як клітин-хазяїв, прийнятних для експресії рекомбінантних ділянок Fab або інших втілень винаходу (дивись, наприклад Plüschkun, A., Immunol. Rev., 130:151-188 (1992)). Однак, через схильність білків, отриманих в результаті експресії у бактеріальних клітинах знаходитися у незгорнутій або неналежним чином згорнутій формі або у неглікозилованій формі, будь-яку отриману у бактеріальній клітині рекомбінантну ділянку необхідно піддати перевірці на збереження антиген - зв'язуючої активності. Якщо молекула, яка є наслідком експресії у бактеріальній клітині була отримана у належним чином згорнутій формі, ця бактеріальна клітина може вважатися бажаною клітиною-хазяїном або, у альтернативних втіленнях, цю молекулу можна спочатку отримати в результаті експресії у бактеріальних клітинах та потім піддати повторному згортанню. Наприклад, у біотехнології добре відомі різні штами *E. coli*, які застосовують для експресії як клітин-хазяїв. Також у цьому способі можуть бути застосовані різні штами *B. subtilis*, *Streptomyces*, інших бацил тощо.

У разі потреби, як клітини-хазяї також можна застосувати штами клітин дріжджів, а також клітини комах, як-то *Drosophila* та *Lepidoptera* та вірусні системи експресії. Дивись, наприклад, Miller et al., Genetic Engineering, 8:277-298, Plenum Press (1986), та наведені там посилання.

Головні способи конструювання векторів, способи трансфекції, необхідні для отримання клітин - хазяїв за винаходом та способи трансфекції, необхідні для отримання з цих клітин - хазяїв антиген - зв'язуючого білка за винаходом можуть бути загальноприйнятними способами. Звичайно спосіб культивування за винаходом є безсироватковим способом культивування, який полягає у застосуванні безсироваткового культивування клітин у суспензії. Крім того, антиген-зв'язуючі білки за винаходом одразу після отримання можуть бути очищені від залишків клітинної культури відповідно за прийнятними у цій галузі стандартними процедурами, включаючи осадження сульфатом амонію, афінну хроматографію, колоночну хроматографію, гель-електрофорез тощо. Ці способи відомі фахівцям у цій галузі та не обмежують заявлений винахід. Отримання препаратів на основі модифікованих антитіл, наприклад, описано у WO 99/58679 та WO 96/16990.

Іншим способом експресії антиген-зв'язуючих білків може бути застосування експресії у трансгенних тваринах, як описано у U.S. Patent № 4,873,316. Це відноситься до системи експресії із застосуванням тваринного промотору казеїну, який у разі трансгенного включення в організм ссавця дозволяє отримувати бажаний рекомбінантний білок в молоці самиці.

У іншому аспекті за винаходом передбачено спосіб отримання антиген - зв'язуючого білка (як-то гуманізованого антитіла) за винаходом, який, зокрема, полягає у культивуванні клітини-хазяїна, трансформованого або трансфікованого вектором, що кодує легкий та/або важкий ланцюг антитіла за винаходом та у відновленні отриманого таким чином антиген - зв'язуючого білка.

Відповідно за винаходом передбачено спосіб отримання анти-LAG-3 антиген - зв'язуючого білка (як-то гуманізованого антитіла) винаходу, що зв'язується з LAG-3 людини, який, зокрема, полягає у наступному:

- (a) надання першого вектора, який кодує важкий ланцюг антитіла;
- (b) надання другого вектора, який кодує легкий ланцюг антитіла;
- (c) трансформація першим та другим вектором клітини-хазяїна ссавця (як-то CHO);
- (d) культивування клітини-хазяїна за п. (c) в умовах, які сприяють секреції антитіла з цього клітини-хазяїна у призначене культуральне середовище;
- (e) відновлення антитіл, отриманих в результаті секреції за п. (d).

Після експресії із застосуванням бажаного способу стає можливим здійснити перевірку активності антиген - зв'язуючого білка *in vitro* відповідним аналізом, як-то поверхневим плазмонним резонансом із застосуванням біосенсора Biacore™, метою якого буде оцінка зв'язування антиген - зв'язуючого білка з LAG-3. Крім того, для визначення здатності антиген - зв'язуючого білка викликати виснаження клітин, які здійснюють експресію LAG-3, як-то популяцій

активованих Т-клітин людини також можуть бути застосовані інші способи аналізу *in vitro* та *in vivo*.

Фахівцям також зрозуміло можливість виникнення посттрансляційних модифікацій під час продукування антиген - зв'язуючого білка, як-то антитіла, які зокрема залежать від певної амінокислотної послідовності цього білка та від застосованої клітинної лінії. Ці модифікації, наприклад, можуть охоплювати розщеплення певної лінійної послідовності, додавання різних цукрових функціональних груп у різні глікозиловані та фосфорильовані ділянки молекули, дезамідування, окислення, перетворення дисульфідного зв'язка, ізомеризацію, відщеплення С-кінцевого лізину та утворення кільця з N-кінцевим глютаміном. Винахід також передбачає застосування антиген-зв'язуючих білків, які зазнали або були піддані однієї або кількома посттрансляційними модифікаціями. Отже "антиген - зв'язуючий білок" або "антитіло" за винаходом також стосується "антиген - зв'язуючого білка" або "антитіла", який (яке), як відповідно визначено раніше, зазнав (зазнало) описаної тут посттрансляційної модифікації.

Відомо, що глікозилювання антитіл у консервативних положеннях їх сталих ділянок дуже впливає на функціональну активність, зокрема на ефекторне функціонування цих антитіл, дивись, наприклад, Boyd et al. (1996) Mol. Immunol. 32: 1311-1318. Глікозиловані варіанти антиген-зв'язуючих білків за винаходом є такими, в яких передбачено додавання, заміщення, делеція або модифікація однієї або кількох вуглеводних функціональних груп. Введення характерної послідовності типу "аспарагін-Х-серин" або "аспарагін-Х-треонін" створює потенційний сайт ферментативного прикріплення вуглеводних функціональних груп, отже воно може бути застосовано для маніпуляцій з глікозилюванням антитіл. У роботі Raju et al. (2001) Biochemistry 40: 8868-8876 ступінь силілування кінців TNFR-IgG імуноадгезину зростає у процесі регалактозилювання та/або ресіалілування із застосуванням бета-1, 4-галактозилтрансферази та/або альфа, 2,3 сіалілтрансферази. Вважається, що збільшення силілування кінців відповідно підвищує час напівжиття імуноглобуліну. Антитіла, які звичайно здебільшого є глікобілками, звичайно утворюються у вигляді суміші глікоформ, яка, зокрема, є помітною у разі утворення антитіл у еукаріотичних клітинах, особливо у клітинах ссавців. Для виробництва визначених глікоформ було розроблено багато різних способів, дивись Zhang et al. (2004) Science 303: 371; Sears et al. (2001) Science 291: 2344; Wacker et al. (2002) Science 298: 1790; Davis et al. (2002) Chem. Rev. 102: 579; Hang et al. (2001) Acc. Chem. Res 34: 727. Як тут описано, антитіла (наприклад, ізотипу IgG, як-то IgG1) можуть містити визначену кількість (як-то 7 або менше, наприклад 5 або менше, як-то 2 або 1) глікоформ.

Дезамідування є ферментативною реакцією, яка головним чином полягає у перетворенні аспарагіну (N) на ізоаспарагінову кислоту та аспарагінову кислоту (D) із приблизним співвідношенням 3:1. В набагато меншій мірі дезамідування також може аналогічним чином відбуватися із застосуванням глютамінових залишків. Дезамідування у CDR - ділянках призводить до змінення заряду молекул, але звичайно не призводить до змінення зв'язування антигену та не впливає на PK/PD.

Окислення може траплятися під час вироблення та зберігання (тобто за наявності окисних умов) та призводить до ковалентної модифікації білка, спричиненої або безпосередньо дією хімічно активних форм кисню або опосередковано реакцією з вторинними побічними продуктами окислювального стресу. Окислення відбувається в першу чергу у рослинних залишках метіоніну, але періодично може мати місце у залишках триптофану та вільного цистеїну.

Явище перетворення дисульфідного зв'язка може траплятися під час вироблення та у головних умовах зберігання. За певними обставинами може виникати руйнування або невірне утворення дисульфідних зв'язків, що призводить до появи неспарених цистеїнових залишків (-SH). Ці вільні (неспарені) сульфгідрильні групи (-SH) можуть сприяти виникненню перестановок у послідовності.

Ізомеризація звичайно трапляється під час вироблення, очищення та зберігання (в умовах кислого pH) та звичайно трапляється у разі перетворення аспарагінової кислоти на ізоаспарагінову кислоту хімічним процесом.

N-кінцевий глютамін у важкому ланцюзі та/або легкому ланцюзі швидше за все утворює піроглютамат (pGlu). Найчастіше утворення pGlu трапляється протягом роботи біореактора, але воно також може виникати неферментативно, в залежності від pH та температури умов обробки та зберігання. Утворення pGlu вважають одним з головних шляхів деградації рекомбінантних моноклональних антитіл.

Відщеплення С-кінцевого лізину є ферментативною реакцією, яку каталізують карбоксипептидази та яку звичайно спостерігають у рекомбінантних моноклональних антитілах. Варіанти цього процесу охоплюють усунення лізину з одного або з обох важких ланцюгів.

Відщеплення лізину здається не впливає на біологічну активність та на ефекторну функцію моноклональних антитіл.

Вважається, що взаємодія між сталою ділянкою антиген - зв'язуючого білка та різними Fc - рецепторами (FcR), включаючи FcγRI (CD64), FcγRII (CD32) та FcγRIII (CD16) опосередковує ефекторні функції антиген - зв'язуючого білка, як-то ADCC та CDC.

Термін "ефекторна функція" як тут застосовано, стосується одного або кількох наступних явищ, як-то залежної від антитіл клітинно – опосередкованої цитотоксичної активності (ADCC), залежної від комплексу цитотоксичної активності (CDC), опосередкованих відповідей, Fc-опосередкованого фагоцитозу або залежного від антитіл клітинного фагоцитозу (ADCP) та у рециклінгу антитіл з допомогою FcRn рецептора.

ADCC - або CDC - властивості антиген-зв'язуючих білків винаходу можуть бути посилені різними шляхами.

Було виявлено, що сталі ділянки IgG1 людини, які містять особливі мутації або змінене глікозилювання залишків Asn297 підсилюють зв'язування з Fc - рецепторами. Також було виявлено, що у деяких випадках ці мутації підсилюють ADCC- та CDC-активність (Lazar et al. PNAS 2006, 103; 4005-4010; Shields et al. J Biol Chem 2001, 276; 6591-6604; Nechansky et al. Mol Immunol, 2007, 44; 1815-1817).

У одному втіленні винаходу такі мутації є присутніми у одному або у кількох положеннях, вибраних з 239, 332 та 330 (IgG1), або у еквівалентних положеннях інших ізотипів IgG. Прикладами прийнятних мутацій є S239D, I332E та A330L. У одному втіленні, описаний тут антиген - зв'язуючий білок за винаходом має мутації у положеннях 239 та 332, наприклад S239D та I332E або у додатковому втіленні він має мутації у трьох або більш положеннях, вибраних з 239, 332 та 330, наприклад S239D та I332E та A330L. (нумерування відповідно індексу ЕС).

У одному втіленні винаходу, передбачено антиген - зв'язуючий білок, який містить сталу ділянку химерного важкого ланцюга, наприклад, антиген - зв'язуючий білок, який містить сталу ділянку химерного важкого ланцюга з принаймні одним CH2 доменом від IgG3 таким чином, що цей антиген - зв'язуючий білок має посилену ефекторну функцію, наприклад, має посилену ADCC - або CDC-активність або обидві ці посилені функції. У одному такому втіленні, антиген - зв'язуючий білок може містити один домен CH2 від IgG3 або обидва CH2 домени можуть походити від IgG3.

Також передбачено спосіб отримання антиген - зв'язуючого білка за винаходом, який полягає у наступному:

а) культивування рекомбінантної клітини-хазяїна, яка містить вектор експресії, до складу якого входить виділена нуклеїнова кислота, як тут описано та в якій вектор експресії містить послідовність нуклеїнової кислоти, що кодує Fc - ділянку, яка містить домени, отримані з послідовностей IgG1 та IgG3 зародкової лінії людини; та

б) відновлення антиген - зв'язуючого білка.

Такі способи отримання антиген-зв'язуючих білків може бути здійснені, наприклад, із застосуванням системи з технологією COMPLEGENT™ від компанії BioWa, Inc. (La Jolla, CA, USA) та Kyowa Hakko Kogyo (now, Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.) Co., Ltd., в якій застосовують рекомбінантну клітину-хазяїна, що містить вектор експресії, в якому послідовності нуклеїнової кислоти, що кодують Fc - ділянку містять домени, отримані з послідовностей IgG1 та IgG3 зародкової лінії людини та експресію якого застосовують для отримання антиген - зв'язуючого білка, який має посилену залежну від комплексу цитотоксичну активність (CDC), яка є збільшеною у порівнянні з ідентичним антиген - зв'язуючим білком, але позбавленим такого химерного Fc - домену. Аспекти системи із застосуванням технології COMPLEGENT™ описані у WO2007011041 та US20070148165, кожна з яких є включеною сюди посиланням. У альтернативному втіленні, CDC - активність може бути збільшеною введенням специфічних до послідовності мутацій у Fc – ділянку ланцюга IgG. Пересічним фахівцям у цій галузі також відомі й інші прийнятні системи.

У іншому втіленні винаходу, передбачено антиген - зв'язуючий білок, який містить сталу ділянку важкого ланцюга з профілем глікозилювання, зміненим таким чином, що антиген - зв'язуючий білок отримує посилену ефекторну функцію, наприклад, таким чином, що антиген - зв'язуючий білок отримує посилену ADCC - або CDC - або обидві посилені ADCC- та CDC-ефекторні функції. Приклади прийнятних методологій отримання антиген-зв'язуючих білків зі зміненим профілем глікозилювання описані у WO2003011878, WO2006014679 та EP1229125 та всі з них можуть бути застосовані до антиген-зв'язуючих білків винаходу.

Винаходом також передбачено спосіб отримання антиген - зв'язуючого білка за винаходом, який полягає у наступному:

а) культивування рекомбінантної клітини-хазяїна, яка містить вектор експресії, що містить

виділену нуклеїнову кислоту, як тут описано, в умовах, прийнятних для експресії антиген - зв'язуючого білка та в якому ген FUT8, який кодує альфа-1,6-фукозилтрансферазу має бути інактивовано у рекомбінантній клітині-хазяїні; та

5 б) виділення антиген - зв'язуючого білка, отриманого експресією у рекомбінантних клітинах-хазяях.

Винаходом також передбачено спосіб отримання антиген - зв'язуючого білка за винаходом, який полягає у наступному:

а) експресія антиген - зв'язуючого білка за винаходом у рекомбінантних клітинах-хазяях, в яких ген FUT8, який кодує альфа-1,6-фукозилтрансферазу має бути інактивовано; та

10 б) виділення антиген - зв'язуючого білка, отриманого експресією у рекомбінантних клітинах-хазяях.

Такі способи отримання антиген-зв'язуючих білків може бути здійснено, наприклад, з допомогою системи із застосуванням технології POTE^{LLIGENT}™ від компанії BioWa, Inc. (La Jolla, CA, USA), в якій клітини CHOK1SV, позбавлені функціональної копії гена FUT8 виробляють моноклональні антитіла з посиленою залежною від антитіл клітинно-опосередкованою цитотоксичністю (ADCC), активність якої є збільшеною у порівнянні з ідентичними моноклональними антитілами, отриманими з клітин з функціональним геном FUT8. Аспекти системи із застосуванням технології POTE^{LLIGENT}™ описані у US7214775, US6946292, WO0061739 та WO0231240, всі з яких є включеними сюди посиланням. Т

20 Пересічним фахівцям у цій галузі також відомі й інші прийнятні системи.
У іншому аспекті, винаходом передбачено нефукозиловані антитіла. Посилання у цій заявці на "нефукозиловані" або "афукозиловані" антитіла стосуються антитіл, які містять три-манозил ядерну структуру комплексного типу N-глюканів Fc без фукозних залишків. Нефукозиловані або афукозиловані антитіла винаходу не містять фукози у прикріпленій до Asp297 ядерній вуглеводній структурі. Ці отримані із застосуванням глікоінженерії антитіла, які втратили ядерні фукозні залишки від Fc N-глюканів можуть демонструвати сильнішу, ніж фукозиловані еквіваленти, ADCC-активність завдяки підсиленню їх здатності зв'язуватися з рецептором FcγR111a.

Фахівцям у цей галузі зрозуміло, що такі модифікації можуть не тільки бути застосовані окремо, але й також вони можуть бути застосовані у поєднанні між собою з метою додаткового підсилення ефекторної функції.

У одному такому втіленні винаходу передбачено антиген - зв'язуючий білок, який містить сталу ділянку важкого ланцюга, що має мутантну та химерну ділянку. Наприклад, передбачено антиген - зв'язуючий білок, який містить принаймні один домен CH2 від IgG3 людини та один домен CH2 від IgG1 людини, в якому домен CH2 від IgG1 має одну або декілька мутації у положеннях, вибраних з 239, 332 та 330 (наприклад, мутацію може бути вибрано від S239D, I332E та A330L) таким чином, що він отримує посилену ефекторну функцію. У цьому контексті посиленою ефекторною функцією можна вважати, наприклад, посилену ADCC або посилену CDC, як-то, наприклад, випадок, коли антиген - зв'язуючий білок має посилену ADCC -та посилену CDC-активність. У одному втіленні, домен CH2 від IgG1 має мутації S239D та I332E.

У іншому втіленні винаходу передбачено антиген - зв'язуючий білок, який містить сталу ділянку химерного важкого ланцюга та має змінений профіль глікозилювання. У одному такому втіленні ця стала ділянка важкого ланцюга містить принаймні один домен CH2 від IgG3 та один домен CH2 від IgG1 та має профіль глікозилювання, змінений таким чином, що співвідношення фукози до манози дорівнює 0,8:3 або менше, наприклад, якщо антиген - зв'язуючий білок є дефукозилованим таким чином, що він набуває посиленої ефекторної функції у порівнянні з еквівалентним антиген - зв'язуючим білком з імуноглобуліновою сталою ділянкою важкого ланцюга, позбавленої цієї мутації та зміненого профілю глікозилювання, наприклад, якщо він має одну або декілька наступних функцій, як-то посилену ADCC або посилену CDC, як-то, наприклад, він має посилену ADCC та посилену CDC.

У іншому втіленні антиген - зв'язуючий білок має принаймні один домен CH2 з IgG3 людини та принаймні один сталий домен важкого ланцюга з IgG1 людини, в якому обидва ці домени CH2 IgG мають мутації у відповідності з описаними тут обмеженнями.

У одному аспекті за винаходом передбачено спосіб отримання описаного тут антиген - зв'язуючого білка за винаходом, який полягає у наступному:

а) культивування рекомбінантної клітини-хазяїна, яка містить вектор експресії, що містить виділену нуклеїнову кислоту, як тут описано та цей вектор експресії також містить Fc - послідовність нуклеїнової кислоти, що кодує Fc - ділянку, яка містить домени, отримані з послідовностей IgG1 та IgG3 зародкової лінії людини та в якій ген FUT8, що кодує альфа-1,6-фукозилтрансферазу має бути інактивованим у рекомбінантній клітині-хазяїні;та

b) відновлення антиген - зв'язуючого білка.

Для отримання антиген - зв'язуючого білка з покращеною ADCC - та CDC – активністю, яка є збільшеною у порівнянні з іншим ідентичним моноклональним антитілом, позбавленим химерного Fc – домену, який має фукозу на олігосахариді, можуть бути застосовані подібні

способи отримання антиген-зв'язуючих білків, наприклад, способи отримання з допомогою системи із застосуванням технології AccretaMab™ від компанії BioWa, Inc. (La Jolla, CA, USA), яка є поєднанням систем із застосуванням технології POTELEGENT™ та COMPLEGENT™.

У іншому втіленні винаходу передбачено антиген - зв'язуючий білок, який містить мутантну та химерну сталу ділянку важкого ланцюга та має змінений профіль глікозилювання таким чином, що він отримує посилену ефекторну функцію, наприклад він має одну або декілька наступних функцій, як-то посилену ADCC або посилену CDC. У одному втіленні, ці мутації є вибраними з положень 239, 332 та 330, наприклад вони є вибраними з положень S239D та I332E та A330L. У додатковому втіленні стала ділянка важкого ланцюга містить принаймні один домен CH2 людського імуноглобуліну IgG3 та один домен CH2 людського імуноглобуліну IgG1.

У одному втіленні стала ділянка важкого ланцюга має профіль глікозилювання, змінений таким чином, що співвідношення фукози до манози дорівнює 0.8:3 або менше, наприклад, антиген - зв'язуючий білок дефукозилювано таким чином, що він має посилену ефекторну функцію у порівнянні з еквівалентним нехимерним антиген - зв'язуючим білком або зі сталою ділянкою важкого ланцюга імуноглобуліну, позбавленої цієї мутації та зміненого профілю глікозилювання.

Подовжений час напівжиття або подовження часу напівжиття може бути корисним у застосуваннях in vivo антиген-зв'язуючих білків, особливо антитіл, та найбільш особливо фрагментів антитіл малого розміру. Такі фрагменти (Fv, дисульфідно зв'язані Fv, Fab, scFv, dAb) звичайно відрізняються швидким виведенням з організму. Відповідно за цим описом, антиген-зв'язуючі білки можуть бути пристосовані або змінені для надання підвищеного сироваткового часу напівжиття in vivo, отже збільшеної життєстійкості або тривалості знаходження в організмі та часу збереження функціональної активності антиген - зв'язуючого білка в організмі. Відповідно, такі змінені молекули мають зменшений рівень виведення та збільшений середній час утримування сполуки в організмі у порівнянні з непристосованою до цього молекулою. Збільшений час напівжиття також може покращити фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості терапевтичної молекули та може також бути важливим для покращення комплаєнтності пацієнта.

Фрази "час напівжиття" ($t_{1/2}$) та "час напівжиття сироватки" стосується часу, потрібного для зменшення концентрації антиген - зв'язуючого білка у сироватці (або у плазмі крові) за цим описом на 50 % в умовах in vivo, наприклад, його деградацією та/або виведення або ізоляції антиген - зв'язуючого білка природними механізмами.

Антиген-зв'язуючі білки за винаходом можуть бути стабілізовані in vivo та їх час напівжиття зростає зв'язуванням з молекулами, які є стійкими до деградації та/або виведення або усунення ("функціональна група подовження часу напівжиття" або "молекула подовження часу напівжиття"). Огляд стратегій подовження часу напівжиття наведено, наприклад, у книзі "Therapeutic Proteins: Strategies to Modulate Their Plasma Half-Lives" ("Білки для терапевтичного застосування та стратегії змінення їх часу напівжиття в крові"), edited by Roland Kontermann, Wiley-Blackwell, 2012, ISBN: 978-3-527-32849-9. Прийнятні стратегії збільшення часу напівжиття полягають у застосуванні ПЕГілування, полісіалілування, приєднання гідроксиетилкрохмалю (ГЕКілування), застосування рекомбінантних ПЕГ - міметиків, N-глікозилювання, O-глікозилювання, злиття Fc-фрагменту, штучно сконструйованих Fc-фрагментів, зв'язування IgG, злиття альбуміну, зв'язування альбуміну, приєднання альбуміну та у застосуванні наночастинок.

У одному втіленні, функціональною групою або молекулою подовження часу напівжиття є функціональна група поліетиленгліколю або міметик ПЕГ. У одному втіленні, антиген - зв'язуючий білок містить (вибірково складається з) одиничного змінного домену за описом, з'єднаного з функціональною групою поліетиленгліколю (яка вибірково має розмір приблизно 20-50 кДа, вибірково приблизно 40 кДа та являє собою лінійний або розгалужений ПЕГ). Більш детальну інформацію про ПЕГілування доменних антитіл та зв'язуючих функціональних груп можна знайти у WO04081026. У одному втіленні, антагоніст складається з мономеру доменного антитіла, з'єднаного з ПЕГ, який є одиничним змінним доменом за описом. Огляд прийнятних міметиків ПЕГ наведено у Розділі 4 (стор. 63-80) книги "Therapeutic Proteins: Strategies to Modulate Their Plasma Half-Lives" ("Білки для терапевтичного застосування та стратегії змінення їх часу напівжиття в крові"), edited by Roland Kontermann, Wiley-Blackwell, 2012, ISBN: 978-3-527-32849-9.

Вважається, що взаємодія між Fc - ділянкою антитіла та різними Fc - рецепторами (FcγR) опосередковує фагоцитоз та час напівжиття/виведення антитіла або фрагмента антитіла.

Вважають також, що неонатальний рецептор FcRn залучено до процесу виведення антитіл та до їх трансцитозу крізь тканини (дивись, Junghans (1997) *Immunol. Res* 16: 29-57; та Ghetie et al. (2000) *Annu. Rev. Immunol.* 18: 739-766). У одному втіленні, функціональною групою подовження часу напівжиття може бути Fc - ділянка антитіл. Така Fc - ділянка може мати різні модифікації в залежності від бажаної властивості. Наприклад, для підвищення сироваткового часу напівжиття до складу антитіла може бути включено епітоп зв'язування рецептора реутилізації, дивись US 5,739,277.

Залишки IgG1 людини, які, як визначено, безпосередньо взаємодіють з людським FcRn охоплюють Ile253, Ser254, Lys288, Thr307, Gln311, Asn434 та His435. Відповідним чином, заміщення у будь-яких описаних у цьому розділі положеннях може дозволити підвищити час напівжиття сироватки та/або змінити ефекторні властивості антитіл.

Огляд способу збільшення часу напівжиття злиттям з Fc- ділянкою наведено, наприклад, у Розділі 9 (стор. 157 – 188) книги "Therapeutic Proteins: Strategies to Modulate Their Plasma Half-Lives" ("Білки для терапевтичного застосування та стратегії змінення їх часу напівжиття в крові"), edited by Roland Kontermann, Wiley-Blackwell, 2012, ISBN: 978-3-527-32849-9.

Звичайно, поліпептид, який збільшує час напівжиття сироватки *in vivo*, тобто молекула подовження часу напівжиття, є поліпептидом, який зустрічається *in vivo* в природі та який є стійким до деградації або до вилучення ендogenous механізмами, які усувають небажаний матеріал з організму (наприклад, з організму людини). Звичайно, такі молекули є білками, які існують у природі та мають тривалий час напівжиття *in vivo*.

Наприклад, поліпептид, який збільшує час напівжиття сироватки *in vivo* може бути вибрано з білків позаклітинного матриксу, білків, які знаходять у крові, у гематоенцефалічному бар'єрі або у нейтральній тканині, білків, які знаходяться у нирках, печінці, м'язах, легенях, серці, шкірі та кістках, білків стресу, білків, специфічних певним захворюванням, або білків, залучених до транспорту Fc. Прийнятні поліпептиди описані, наприклад, у WO2008/096158.

Також подібний підхід можна застосувати для цільового доставляння антиген - зв'язуючого білка, як-то одиничного змінного домену за винаходом до інтересуючої тканини. У одному втіленні передбачено цільове доставляння високоспорідненого одиничного змінного домену за винаходом.

У одному втіленні, антиген - зв'язуючий білок, як-то одиничний змінний домен за винаходом може бути приєднано, тобто кон'юговано або зв'язано, до сироваткового альбуміну або його фрагментів та аналогів. Збільшення часу напівжиття злиттям з альбуміном оглянуто, наприклад у Розділі 12 (стор. 223 – 247) книги "Therapeutic Proteins: Strategies to Modulate Their Plasma Half-Lives" ("Білки для терапевтичного застосування та стратегії змінення їх часу напівжиття в крові"), edited by Roland Kontermann, Wiley-Blackwell, 2012, ISBN: 978-3-527-32849-9.

Приклади прийнятного альбуміну, його фрагментів або варіантів описані, наприклад, у WO2005077042 та WO2003076567.

У іншому втіленні, одиничний змінний домен, поліпептид або ліганд за винаходом може бути приєднано, тобто кон'юговано або зв'язано з трансфериним, його фрагментами та аналогами.

У одному втіленні, збільшення часу напівжиття може бути досягнуто націлюванням антигену або епітопу, який збільшує час напівжиття *in vivo*. Гідродинамічний розмір антиген - зв'язуючого білка та його час напівжиття сироватки може бути збільшено кон'югацією або об'єднанням антиген - зв'язуючого білка за винаходом зі зв'язувальним доменом, який зв'язується з молекулою природного походження та збільшує час напівжиття *in vivo*.

Наприклад, антиген - зв'язуючий білок за винаходом може бути кон'юговано або з'єднано з антитілом до сироваткового альбуміну або до неонатального Fc - рецептора або з фрагментом dAb, Fab, Fab' або scFv такого антитіла або з антитілом Affibody до сироваткового альбуміну або до неонатального Fc - рецептора або з авімером до сироваткового альбуміну або зі зв'язувальним доменом антитіла до сироваткового альбуміну, який містить каркасну основу, вибрану з групи, яка охоплює, але без обмеження, CTLA-4, ліпокалін, SpA, Affibody, авімер, GroEI та фібрoneктин (опис цих зв'язувальних доменів дивись у WO2008096158). Під кон'югацією тут мається на увазі композиція, яка містить поліпептид, доменне антитіло (dAb) або антагоніст за винаходом, зв'язане (ковалентно або нековалентно) зі зв'язувальним доменом, як-то зі зв'язувальним доменом, який зв'язується з сироватковим альбуміном.

У іншому втіленні, зв'язувальний домен може бути поліпептидним доменом, як-то доменом зв'язування альбуміну (ABD) або малою молекулою, яка зв'язується з альбуміном (огляд наведено, наприклад у Розділі 14 (стор. 269-283) та Розділі 15, (стор. 285-296) книги *Therapeutic Proteins: Strategies to Modulate Their Plasma Half-Lives* ("Білки для терапевтичного застосування та стратегії змінення їх часу напівжиття в крові"), edited by Roland Kontermann, Wiley-Blackwell, 2012, ISBN: 978-3-527-32849-9.

У одному втіленні передбачено злитий білок, який містить антиген - зв'язуючий білок за винаходом та антитіло до сироваткового альбуміну або до неонатального Fc - рецептора або фрагмент такого антитіла.

Повідомлено, що тривалий час напівжиття антитіл IgG залежить від їх зв'язування з FcRn, отже були докладно вивчені заміщення, які підвищують зв'язувальну спорідненість IgG до FcRn з pH 6,0 з одночасним збереженням залежності pH цієї взаємодії, отримані штучним утворенням сталої ділянки (Ghetie et al., *Nature Biotech.* 15: 637-640, 1997; Hinton et al., *JBC* 279: 6213-6216, 2004; Dall'Acqua et al., *J Immunol* 117: 1129-1138, 2006). Інші засоби модифікації антиген-зв'язуючих білків винаходу охоплюють збільшення часу напівжиття таких білків *in-vivo* модифікацією сталої домену імуноглобуліну або зв'язувального домену FcRn (неонатального Fc - рецептора).

У дорослих ссавців, рецептор FcRn, також відомий, як неонатальний Fc - рецептор, відіграє ключову роль у збереженні кількості антитіл у сироватці дією як захисного рецептора, що зв'язується та рятує антитіла ізо типу IgG від деградації. Молекули IgG захоплюються ендодотозом ендотеліальними клітинами, однак у разі, якщо вони зв'язуються з FcRn, вони відновлюються у обізі. На відміну від цього, незв'язані з FcRn молекули IgG проникають у клітину та стають мішенню лізосомального шляху деградації.

Вважають, що неонатальний рецептор FcRn є залученим як до очищення антитіл, так і до їх трансцитозу крізь тканини (дивись Junghans R.P (1997) *Immunol.Res* 16. 29-57 та Ghetie et al (2000) *Annu.Rev.Immunol.* 18, 739-766). Визначено, що залишки IgG1 людини, які безпосередньо взаємодіють з людським рецептором FcRn охоплюють Ile253, Ser254, Lys288, Thr307, Gln311, Asn434 та His435. Замищення у будь-яких описаних у цьому розділі положеннях може дозволити підвищити час напівжиття сироватки та/або змінити ефекторні властивості антиген-зв'язуючих білків за винаходом.

Антиген-зв'язуючі білки винаходу можуть мати амінокислотні модифікації, які підвищують спорідненість сталої домену або його фрагменту до FcRn. Збільшення часу напівжиття терапевтичних та діагностичних імуноглобулінів IgG та інших біоактивних молекул має багато переваг, включаючи зменшення кількості та/або частоти дозування цих молекул. У одному втіленні таким чином передбачено зв'язування антигену за винаходом або злитий білок, який містить частину (частину зв'язування FcRn) або весь сталий домен IgG, який має одну або декілька цих амінокислотних модифікацій та інший, ніж IgG білок або небілкову молекулу, кон'юговану з таким зміненим сталим доменом IgG, в якому наявність цього зміненого сталої домену IgG збільшує час напівжиття антиген - зв'язуючого білка *in vivo*.

У PCT Publication № WO 00/42072 описано поліпептид, який містить варіант Fc - ділянки зі зміненою зв'язувальною спорідненістю до FcRn, що містить амінокислотну модифікацію у будь-якому або у кількох наступних амінокислотних положеннях, як-то положення Fc-ділянки 238, 252, 253, 254, 255, 256, 265, 272, 286, 288, 303, 305, 307, 309, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 386, 388, 400, 413, 415, 424, 433, 434, 435, 436, 439 та 447, в якому нумерацію цих залишків Fc - ділянки наведено за індексом ЄС (Kabat et al).

У PCT Publication № WO 02/060919 A2 надано опис зміненого імуноглобуліну IgG, який містить сталий домен IgG з однією або кількома амінокислотними модифікаціями порівняно до сталої домену IgG дикого типу та має збільшений, порівняно з ним, час напівжиття. Амінокислотні модифікації цього сталої домену знаходяться в одному або в кількох з положень 251, 253, 255, 285-290, 308-314, 385-389 та 428-435.

Shields et al. (2001, *J Biol Chem*; 276:6591-604) застосували скануючий аланіном мутагенез для змінення залишків у Fc - ділянці антитіл IgG1 людини та потім здійснили оцінку їх зв'язування з людським FcRn. Положення, які у разі змінення аланіну ефективно скасовували зв'язування з FcRn охоплювали I253, S254, H435 та Y436. У положеннях E233-G236, R255, K288, L309, S415 та H433 було виявлено менш суттєве зменшення зв'язувальної здатності. У деяких амінокислотних положеннях було виявлено покращення зв'язування з FcRn у разі змінення амінокислоти на аланін; найбільш помітними серед них були P238, T256, E272, V305, T307, Q311, D312, K317, D376, E380, E382, S424 та N434. У багатьох інших амінокислотних положеннях було виявлено лише легке покращення (D265, N286, V303, K360, Q362 та A378) або жодних випадків змінення (S239, K246, K248, D249, M252, E258, T260, S267, H268, S269, D270, K274, N276, Y278, D280, V282, E283, H285, T289, K290, R292, E293, E294, Q295, Y296, N297, S298, R301, N315, E318, K320, K322, S324, K326, A327, P329, P331, E333, K334, T335, S337, K338, K340, Q342, R344, E345, Q345, Q347, R356, M358, T359, K360, N361, Y373, S375, S383, N384, Q386, E388, N389, N390, K392, L398, S400, D401, K414, R416, Q418, Q419, N421, V422, E430, T437, K439, S440, S442, S444 та K447) зв'язування з FcRn.

Найбільш значну дію було виявлено у разі поєднаних варіантів з покращеним зв'язуванням

до FcRn. Варіант E380A/N434A в умовах pH 6,0 показав більш, ніж 8-разове покращення зв'язування з FcRn порівняно до природного IgG1, варіант E380A виявив 2-разове збільшення зв'язування та варіант N434A виявив збільшення зв'язування у 3,5 рази. Додавання до цього T307A призвело до 12-разового покращення зв'язування у порівнянні з природним IgG1. У

одному втіленні, антиген - зв'язуючий білок за винаходом містить мутацію E380A/N434A та також має підвищену здатність до зв'язування з FcRn.

Dall'Acqua та інші (2002, J Immunol.;169:5171-80) описали здійснений випадковим чином мутагенез та скринінг фаг-дисплейних бібліотек фрагменту IgG1 людини - шарнірної-Fc ділянки проти мишачого FcRn-рецептора. Дослідники описали здійснений випадковим чином мутагенез у положеннях 251, 252, 254-256, 308, 309, 311, 312, 314, 385-387, 389, 428, 433, 434 та 436. Найбільш значні покращення стійкості комплексу людського антитіла IgG1 та рецептора FcRn мали місце у разі заміщення залишків, розташованих у смузі на стику розділу Fc-FcRn (M252, S254, T256, H433, N434 та Y436) та менший вплив мали заміщення периферійних залишків, як-то V308, L309, Q311, G385, Q386, P387 та N389. Варіант з найвищою спорідненістю до FcRn людини було отримано поєднанням мутацій M252Y/S254T/T256E та H433K/N434F/Y436H та він виявив 57-разове підвищення спорідненості у порівнянні з IgG1 дикого типу. Поведінка такого мутантного людського антитіла IgG1 in vivo демонструє приблизно 4-разове підвищення сироваткового часу напівжиття у організмі макаки – крабейда у порівнянні з IgG1 дикого типу.

Отже, винаходом передбачено варіант антиген - зв'язуючого білка з оптимізованою зв'язувальною здатністю до FcRn. У бажаному втіленні цей варіант антиген - зв'язуючого білка містить принаймні одну амінокислотну модифікацію у власній Fc – ділянці, вибрану з групи, яка складається з положень 226, 227, 228, 230, 231, 233, 234, 239, 241, 243, 246, 250, 252, 256, 259, 264, 265, 267, 269, 270, 276, 284, 285, 288, 289, 290, 291, 292, 294, 297, 298, 299, 301, 302, 303, 305, 307, 308, 309, 311, 315, 317, 320, 322, 325, 327, 330, 332, 334, 335, 338, 340, 342, 343, 345, 347, 350, 352, 354, 355, 356, 359, 360, 361, 362, 369, 370, 371, 375, 378, 380, 382, 384, 385, 386, 387, 389, 390, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 403, 404, 408, 411, 412, 414, 415, 416, 418, 419, 420, 421, 422, 424, 426, 428, 433, 434, 438, 439, 440, 443, 444, 445, 446 та 447 Fc-ділянки, порівняно до батьківського поліпептиду, з наданням нумерації амінокислот Fc – ділянки за індексом ЄС (Kabat et al).

У іншому аспекті за винаходом модифікаціями є M252Y/S254T/T256E.

Крім того, в різних публікаціях описано способи отримання фізіологічно-активних молекул, час напівжиття яких змінено, або введенням до їх складу FcRn-зв'язуючого поліпептиду (WO 97/43316; Патент США № 5 869 046; Патент США № 5 747 035; WO 96/32478; WO 91/14438) або злиттям цих молекул з антитілами, чия FcRn-зв'язувальна спорідненість зберігається разом з суттєвим зменшенням спорідненості до інших Fc - рецепторів (WO 99/43713) або злиттям з FcRn -зв'язуючими доменами антитіл (WO 00/09560; патент США № 4 703 039).

Хоча заміщення у складі сталої ділянки є здатними значно покращити функції терапевтичних антитіл IgG, заміщення у ділянках з чіткою консервативністю людини надають ризик виникнення випадків імуногенності (Presta, supra, 2008; De Groot and Martin, Clin Immunol 131: 189-201, 2009) та заміщення у послідовності змінної ділянки, яка має великий рівень неконсервативності повинні бути менш імуногенними. Наступні повідомлення присвячені дослідженню змінної ділянки, в тому числі конструюванню залишків CDR для покращення зв'язувальної спорідненості до антигену: Rothe et al., Expert Opin Biol Ther 6: 177-187, 2006; Bostrom et al., Methods Mol Biol 525: 353-376, 2009; Thie et al., Methods Mol Biol 525: 309-322, 2009) та конструюванню CDR-ділянок та каркасних залишків з метою покращення стійкості (Worn and Pluckthun, J Mol Biol 305: 989-1010, 2001; Ewert et al., Methods 34: 184-199, 2004) та зниження ризику імуногенності (De Groot and Martin, supra, 2009; Jones et al., Methods Mol Biol 525: 405-423, xiv, 2009). Як було повідомлено, покращеної спорідненості до антигену можна досягнути "созріванням афінності" із застосуванням фагового або рибосомного дисплею рандомізованої бібліотеки.

Покращена стійкість може бути раціонально отримано із застосуванням детального плану, побудованому на основі особливостей послідовності та структурних особливостей. Зниження ризику імуногенності (деімунізація) може бути досягнуто різними способами гуманізації та усунення Т-клітинних епітопів, наявність яких можна передбачити із застосуванням технологій комп'ютерного моделювання або визначити аналізами in vitro. Крім того, змінні ділянки можуть бути побудованими з метою зниження показника pI. Для цих антитіл було спостережено більш тривалий, ніж для антитіл дикого типу, час напівжиття, незважаючи на порівнянний рівень зв'язування FcRn. Штучно побудовані або відібрані антитіла із залежним від pH зв'язуванням антигена для змінення часу напівжиття антитіл та/або антигена, наприклад, часу напівжиття антитіл IgG2, можуть бути зменшені, якщо буде забезпечено звичайну деградацію антитіл

механізмами їх антиген-опосередкованого усунення у разі зв'язування цих антитіл з антигеном. Подібним чином, комплекс антиген – антитіло може впливати на час напівжиття антигена із забезпеченням або збільшення часу напівжиття захистом антигена від типових процесів руйнування або зменшення часу напівжиття через деградацію, опосередковану антитілом. Одне втілення стосується антитіл зі спорідненістю до антигену при pH 7,4, яка буде більшою, ніж спорідненість до антигену при ендосомальних значеннях pH (тобто pH 5,5-6,0) таким чином, що співвідношення KD при pH 5,5 / pH 7,4 або pH 6,0/ pH 7,4 буде дорівнювати 2 або більше. Наприклад, для підсилення фармакокінетичних (PK) та фармакодинамічних (PD) властивостей антитіла, можливим є отримання pH-чутливого зв'язування з антитілом введенням гістидинів у залишки CDR.

Перед введенням пацієнту, антиген-зв'язуючі білки винаходу, звичайно, але не обов'язково, будуть отримані у вигляді фармацевтичних композицій. Відповідним чином, у іншому аспекті за винаходом передбачено фармацевтичну композицію, яка містить антиген - зв'язуючий білок за винаходом та один або декілька фармацевтично прийнятних допоміжних речовин та/або носіїв.

Способи отримання таких фармацевтичних композицій добре відомі фахівцям (наприклад, дивись Remingtons Pharmaceutical Sciences, 16th edition (1980) Mack Publishing Co and Pharmaceutical Biotechnology; Plenum publishing corporation; Volumes 2, 5 and 9).

Антиген-зв'язуючі білки винаходу може бути отримано для введення будь-яким зручним способом. Фармацевтичні композиції можуть, наприклад, бути введені ін'єкцією або безперервною інфузією (відповідні приклади охоплюють, але без обмеження, внутрішньовенне, внутрішньочеревне, внутрішньошкірне, підшкірне, внутрішньом'язове та інтрапортальне введення). У одному втіленні, композиція є прийнятною для підшкірної ін'єкції.

Фармацевтичні композиції можуть бути також прийнятними для місцевого введення (яке охоплює, але без обмеження, інтраназальне введення, введення на шкіру, у око або інгаляцією) або ентеральне введення (яке охоплює, але без обмеження, пероральне або ректальне введення).

Фармацевтичні композиції можуть містити 0,0001-10 мг/кг антиген - зв'язуючого білка, наприклад 0,1-5 мг/кг антиген - зв'язуючого білка. Альтернативним чином, ці композиції можуть містити 1,0-3,0 мг/кг.

Крім антиген - зв'язуючого білка винаходу, фармацевтичні композиції можуть містити один або декілька інших терапевтичних агентів. Додаткові терапевтичні агенти, які можуть бути поєднані з антиген - зв'язуючим білком винаходу охоплюють, але без обмеження, анти-CTLA-4 (як-то іпіліумаб та тремеліумаб), анти-TIM-3, анти-OX40, анти-OX40L, анти-PD1 (як-то ніволумаб, ламбrolіумаб), анти-PD1L, анти-GITR, анти-IL-5 (як-то меполіумаб), стимулятор В-лімфоцитів (BLyS) (як-то беліумаб), анти-GITRL, анти-IL-7, анти-IL-7R, анти-CD20, анти-CCL20, анти-TNF α , анти-OSM та анти-IL-6 антитіла, а також інгібітори JAK, CCR9, RIP-кінази, білки BET, ROR γ 1 та тіопурини.

Антиген-зв'язуючі білки винаходу та один або декілька інших терапевтичних агентів для комбінаційної терапії можуть бути отримані разом в одній композиції або бути присутніми у окремих композиціях, які можуть бути введені одночасно або послідовно.

Описані тут антиген-зв'язуючі білки можуть бути застосовані у терапії. Антиген-зв'язуючі білки винаходу, які зв'язують ген активації лімфоцитів - 3 (LAG-3) та викликають виснаження LAG-3+ активованих Т-клітин можуть мати застосування у лікуванні або профілактиці хвороб, пов'язаних з втручанням патогенних Т-клітин, як-то автоімунних, інфекційних, алергічних захворювань та захворювань на рак.

Приклади хворобливих станів, в яких ці антиген-зв'язуючі білки мають потенційно сприятливі дії охоплюють автоімунні захворювання, які охоплюють, але без обмеження, псоріаз, запальну хворобу кишечника (наприклад хворобу Крона та/або виразковий коліт), ревматоїдний артрит, первинний біліарний цироз, системний червоний вовчак (SLE), синдром Шегрена, розсіяний склероз, автоімунний гепатит, увеїт, цукровий діабет I типу, анкілозуючий спондиліт, псоріатичний артрит, хворобу Граве, реакцію "трансплантат проти хазяїна", лікування та/або запобігання відторгнення трансплантованого органу, як-то відторгнення ниркового або печінкового трансплантату, первинний склерозуючий холангіт, саркоїдоз, васкуліт, нефрит, хворобу Верльгофа, системний склероз, глютеїнову хворобу, синдром Хьюза, вогнищеву алопецію та тяжку міастенію; інфекційні захворювання, які охоплюють, але без обмеження, гепатит С, гепатит В, ВІЛ, туберкульоз та малярію; та алергічні захворювання, які охоплюють, але без обмеження, бронхіальну астму, atopічний дерматит та хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ).

Антиген-зв'язуючі білки винаходу також можуть бути застосовані у лікуванні злоякісних захворювань, які охоплюють, але без обмеження, рак яєчників, меланому (наприклад,

метастатичну злоякісну меланому), рак передміхурової залози, рак кишечника (наприклад, рак товстої кишки та рак тонкої кишки), рак шлунка, рак стравоходу, рак молочної залози, рак легенів, рак нирки (наприклад, світлоклітинну карциному), рак підшлункової залози, рак матки, рак печінки, рак сечового міхура, рак шийки матки, рак порожнини рота, рак мозку, рак яєчка, рак шкіри, рак щитовидної залози та гематологічні злоякісні новоутворення, у тому числі мієломи та хронічний або гострий лейкози.

Фахівцям зрозуміло, що наведені тут посилання на "лікування" або "терапію" можуть також, в залежності від визначеного стану, окрім його лікування означати його профілактику.

Отже, додатковим аспектом за винаходом передбачено антиген - зв'язуючий білок винаходу для застосування у терапії.

Також передбачено антиген - зв'язуючий білок винаходу для застосування у лікуванні псоріазу, хвороби Крона, ревматоїдного артриту, первинного біліарного цирозу, системного червоного вовчачка (SLE), синдрому Шегрена, розсіяного склерозу, виразкового коліту або автоімунного гепатиту.

Додатковим втіленням передбачено антиген - зв'язуючий білок винаходу для застосування у лікуванні псоріазу.

Додатковим втіленням передбачено антиген - зв'язуючий білок винаходу для застосування у лікуванні хвороби Крона.

Додатковим втіленням передбачено антиген - зв'язуючий білок винаходу для застосування у лікуванні виразкового коліту.

Додатково передбачено застосування антиген - зв'язуючого білка винаходу у виробництві лікарського засобу для лікування псоріазу, хвороби Крона, ревматоїдного артриту, первинного біліарного цирозу, системного червоного вовчачка (SLE), синдрому Шегрена, розсіяного склерозу, виразкового коліту або автоімунного гепатиту.

Додатковим втіленням передбачено застосування антиген - зв'язуючого білка винаходу у виробництві лікарського засобу для лікування псоріазу.

Додатковим втіленням передбачено застосування антиген - зв'язуючого білка винаходу у виробництві лікарського засобу для лікування хвороби Крона.

Додатковим втіленням передбачено застосування антиген - зв'язуючого білка винаходу у виробництві лікарського засобу для лікування виразкового коліту.

Додатково передбачено спосіб лікування пацієнта – людини або тварини, який, зокрема, полягає у введенні терапевтично ефективної кількості антиген - зв'язуючого білка винаходу.

Додатково передбачено спосіб лікування захворювання, пов'язаного з втручанням патогенних Т-клітин у пацієнта – людини або тварини, який полягає у введенні терапевтично ефективної кількості антиген - зв'язуючого білка винаходу.

Додатково передбачено спосіб лікування псоріазу, хвороби Крона, ревматоїдного артриту, первинного біліарного цирозу, системного червоного вовчачка (SLE), синдрому Шегрена, розсіяного склерозу, виразкового коліту або автоімунного гепатиту, який, зокрема, полягає у введенні пацієнту-людині у разі потреби терапевтично ефективної кількості антиген - зв'язуючого білка винаходу.

Додатковим втіленням передбачено спосіб лікування псоріазу, який, зокрема, полягає у введенні пацієнту-людині у разі потреби терапевтично ефективної кількості антиген - зв'язуючого білка винаходу.

Додатковим втіленням передбачено спосіб лікування хвороби Крона, який, зокрема, полягає у введенні пацієнту-людині у разі потреби терапевтично ефективної кількості антиген - зв'язуючого білка винаходу.

Додатковим втіленням передбачено спосіб лікування виразкового коліту, який, зокрема, полягає у введенні пацієнту-людині у разі потреби терапевтично ефективної кількості антиген - зв'язуючого білка винаходу.

Фраза "терапевтично ефективна кількість", як тут застосовано, є кількістю антиген - зв'язуючого білка винаходу, необхідною для послаблення або для зменшення одного або кількох симптомів захворювання або для його запобігання або лікування.

Приклади.

Наступні Приклади лише ілюструють, але не обмежують винахід.

Приклад 1: Аналіз очищених гуманізованих антитіл до LAG-3 поверхневим плазмонним резонансом із застосуванням біосенсора Biacore™.

Антитіло A9H12 (IMP731), як наведено у WO 2008/132601, було гуманізовано щепленням мишачих CDR – ділянок у дві важколанцюгові та дві легколанцюгові акцепторні каркасні ділянки людини. Були отримані численні важколанцюгових та легколанцюгових гуманізованих анти-LAG-3 варіанти, які містили зворотні мутації (від генотипу людини до мишачого генотипу) та

модифікації CDR – ділянок. Важколанцюгові варіанти отримали нумерацію H0-H8 та J0, J7-J13 та легколанцюгові варіанти отримали нумерацію L0-L10 та M0-M1. Супернатанти культури тканини, які містили всі комбінації важколанцюгових та легколанцюгових гуманізованих анти-LAG-3 варіантів дослідили на зв'язування з Fc-міченим рекомбінантним розчинним LAG-3 (IMP321). Отримані дані піддали аналізу із застосуванням моделі 1:1, притаманній програмному забезпеченню Biacore™ 4000. Вибір антитіл було здійснено на основі обчислених спорідненостей, а також візуальним порівнянням зв'язувальних сенсограм з химерним антитілом IMP731. Загальним чином, повторному аналізу із застосуванням системи Biacore™ 3000 було піддано 54 отриманих конструкцій, в яких було виявлено еквівалентне або покращене зв'язування до IMP321. Отримані дані налаштували до моделі 1:1 та до бівалентної моделі, притаманних аналітичному програмному забезпеченню для Biacore 3000 та результати зв'язування було порівняно нормалізацією кривих зв'язування у разі максимальної асоціації та порівняння швидкостей дисоціації антитіла та антигену з візуальним спостереженням антитіл IMP731. Це дозволило розрізнити антитіла з покращеними показниками швидкостей дисоціації антитіла та антигену від антитіл IMP731. Загальним чином, для додаткового аналізу на основі або еквівалентних або покращених кінетичних характеристик зв'язування з рекомбінантним білком sLAG-3 у порівнянні з IMP731 було вибрано 18 гуманізованих антитіл до LAG-3, які повторно отримали експресію та піддали наступному аналізу:

Гуманізовані антитіла до LAG-3 отримали експресію у клітинах HEK 293 6E та очистили наступним чином із застосуванням афінної хроматографії:

Експресія HEK 293 6E у обсязі 100 мл.

Призначені для експресії плазміди, які кодували важкий та легкий ланцюги, що визначено в Таблиці 3, гуманізованих антитіл транзійтно спів-трансфікували у клітини HEK 293 6E та здійснили експресію у обсязі 100 мл для отримання антитіл.

Очищення гуманізованих антитіл.

Отримані експресію молекули антитіл очистили афінною хроматографією. Потім до супернатантів клітинної культури додали сефарозні гранули з білком A (GE Healthcare Cat No 17-5280-04) та суміш перемішали при кімнатній температурі протягом 30-60 хв., після чого сефарозні гранули з білком A центрифугували та промили у PBS. Отриману суміш потім нанесли на одноразову колонку (10 мл, Pierce Cat No: 29924) та дозволили стекти PBS. Потім колонку ще тричі промили 10 мл PBS перед елююванням антитіла буфером для елюювання IgG (Pierce Cat No: 21009). Отримані внаслідок елюювання антитіла одразу нейтралізували із застосуванням 1М гідрохлоридного буферу Trizma® (T2819), після чого буфер замінили на PBS на колонці Vivaspin 6 (межа затримування компонентів по молекулярній масі – 5000; Cat. №: FDP-875-105D). Вихід було визначено вимірюванням поглинання з довжиною хвилі у 280 нм. Рівень агрегації білка у очищеному зразку було визначено ексклюзійною хроматографією.

Кінетичні характеристики зв'язування.

Кінетичні характеристики зв'язування очищених антитіл з молекулами sLAG-3 досліджували поверхневим плазмонним резонансом із застосуванням біосенсора Biacore™ 3000. Антитіла кіз до каппа – ланцюга імуноглобуліну (Southern Biotech, Catalogue № 2060-01) імобілізували на чіпі CM5 зв'язуванням первинного аміну, та на цій поверхні виникало захоплення гуманізованих анти-LAG3 антитіл. Для подвійного порівняння кривих зв'язування було застосовано LAG3-Ig молекулу IMP321 (Chrystelle Brignone, Caroline Grygar, Manon Marcu, Knut Schakel, Frederic Triebel, The Journal of Immunology, 2007, 179: 4202-4211), вжиту тут з концентрацією 64 нМ як аналіту з ін'єкцією буферу (тобто 0 нМ). Для відновлення було застосовано 10 мМ гліцин, pH1,5. Пробіг здійснювали з температурою 25 °C із застосуванням системи Biacore™ 3000 та HBS-EP як рухливий буфер. Сенсограми нормалізували для зв'язування з максимальною асоціацією та швидкості дисоціації антитіла та антигена у порівнянні з антитілами IMP731 досліджували візуальним спостереженням графіків сенсограми.

Отримані результати свідчать, що очищені гуманізовані анти-LAG-3 антитіла може бути розподілено на 3 групи, як-то групу 1 з гуманізованими варіантами, які, як здається, краще, ніж химерні IMP731, зв'язуються з IMP321, групу 2 з варіантами, які, як здається, зв'язуються з IMP321 дуже подібним до IMP731 чином та групу 3 з варіантами, які виявили гірше зв'язування, ніж IMP731.

10 досліджуваних гуманізованих варіантів потрапили до групи 1 та мали покращені (тобто зменшені) показники швидкостей дисоціації антитіла та антигена порівняно до IMP731, що було виявлено візуальним спостереженням сенсограм Biacore™. Всі ці молекули містили легкий ланцюг L7, який містив заміщення гліцину проліном у положенні 27е CDR1 легкого ланцюга. Ці дані свідчать про те, що пролін у положенні 27е покращує швидкість дисоціації антитіла та антигена для антитіла IMP321, яке належить до гуманізованих анти-LAG-3 антитіл у разі

спарювання з численними гуманізованими важкими ланцюгами.

- 4 молекули з позосталих досліджуваних антитіл знаходилися у групі 2 та мали подібну до химерних антитіл IMP731 швидкість дисоціації антитіла та антигена, тоді, як 4 інші молекули знаходилися у групі 3 та мали гіршу, ніж химерні антитіла IMP731 швидкість дисоціації антитіла та антигена. В Таблиці 3 наведено приблизне розташування характеристик цих молекул у порівнянні з IMP731. У цих дослідженнях антитіла H5L7 демонструють найкращу (тобто найнижчу) швидкість дисоціації антитіла та антигена, як було виявлено візуальним спостереженням сенсограм Biacore™.

Таблиця 3

Порівняння отриманих значень швидкості дисоціації антитіла та антигена з подібним значенням для химерних антитіл IMP731

Гуманізований варіант	Швидкість дисоціації антитіла та антигена у порівнянні з IMP731	Порядок ранжування значень швидкості дисоціації антитіла та антигена
H5L7	краща	1
H1L7	краща	2
J7L7	краща	3
H4L7	краща	4
J11L7	краща	5
H2L7	краща	6
J13L7	краща	7
H7L7	краща	8
J0L7	краща	9
H0L7	краща	10
H1L1	подібна	
H5L1	подібна	
J7L1	подібна	
J11L1	подібна	
J13L1	гірша	
H7L1	гірша	
J0L1	гірша	
H0L1	гірша	

Приклад 2: Аналіз зв'язування фукозилованих антитіл до LAG-3 дикого типу та афукозилованих гуманізованих антитіл до LAG-3 з рекомбінантним LAG-3-His людини із застосуванням біосенсора Biacore™ T100.

Афукозиловані антитіла H5L7BW було отримано експресією плазмід, що кодують H5L7 у лінії клітин CHO з інактивованим геном FUT8 (BioWa POTELLIGENT®). Виявлено, що у порівнянні з еквівалентними звичайними антитілами з високим рівнем фукозилювання, афукозиловані антитіла, отримані із застосуванням технології POTELLIGENT® завдяки власній збільшеній спорідненості до FcγRIIIa (CD16) мали збільшену залежну від антитіл клітинно-опосередковану цитотоксичність (ADCC).

Здатність фукозилованих антитіл дикого типу та афукозилованих антитіл зв'язуватися з рекомбінантним LAG-3 ECD людини з C-кінцевим His6 (SEQ ID №:51) порівнювали із застосуванням біосенсора Biacore™ T100 (GE Healthcare™). Білок A імобілізували на чіпі CM5 зв'язуванням первинного аміну та цю поверхню потім застосовували для захоплення гуманізованих антитіл. Потім рекомбінантний білок LAG-3 ECD-His6 людини пропускали над захопленими антитілами з концентраціями 32, 8, 2, 0,5 та 0,125 нМ та здійснювали процес відновлення із застосуванням 50 мМ NaOH. Криві зв'язування двічі порівнювали з ін'єкцією буферу (тобто 0 нМ) та отримані дані пристосували до програмного забезпечення для аналізу T100 із застосуванням моделі 1:1. Пробіг здійснювали з температурою 25 °C із застосуванням HBS-EP як рухливого буфера.

Для дослідження статистичної значущості цих кінетичних даних експеримент повторили

тричі із застосуванням однакової партії чотирьох антитіл та химерного контролю. Кожен з параметрів KD, k_a та k_d було логарифмічно перетворено (у вигляді десятичного логарифму) перед розподіленням статистичних аналізів. Для кожного параметру було отримано змішану модель дисперсійного аналізу ("Anova") із застосуванням перетворених даних, включаючи умови пробігу (вплив випадкового блокування) та характеристики антитіла.

Для цього дисперсійного аналізу були передбачені геометричні криві для кожного антитіла разом зі статистично передбаченими межами (95 % довірчі інтервали) для кожної кривої. У межах дисперсійного аналізу було здійснено заплановані порівняння антитіл у вигляді співвідношень двох підданих порівнянню антитіл знову з 95 % довірчими інтервалами та p -величинами. Ці співвідношення також можуть бути розтлумаченими, як кратне змінення, як-то співвідношення у 0,1 буде відповідати 90 % зниженню.

Для кожного гуманізованого антитіла та химерних контрольних антитіл IMP731 були отримані геометричні криві зв'язувальності спорідненості (KD), наведені в Таблиці 4. Середнє значення KD для H5L7 дорівнювало 0,2075 нМ, що у порівнянні з IMP731 було значним зниженням на 92 % (тобто у 10 разів) з $p < 0,0001$. Середнє значення KD для IMP731 дорівнювало 2,76 нМ. Афукозиловані антитіла H5L7BW мали показники зв'язування, подібні до показників зв'язування фукозилованих антитіл H5L7 з геометричним показником KD у 0,2179 нМ та без значної різниці ($p = 0,1790$).

Покращення спорідненості, спостережене для антитіл H5L7 у порівнянні з IMP731, яке переважним чином було обумовлено відмінностями показників швидкості дисоціації антитіла та антигена для LAG-3-ECD-His6 наведено в Таблиці 5. Було також спостережено приблизно 85 % зниження (тобто зниження майже у 10 разів) k_d для антитіл H5L7 у порівнянні з IMP731, яке має велику статистичну значущість. Значної різниці між показниками афукозилованих антитіл H5L7BW та антитіл H5L7 спостережено не було ($p = 0,4408$).

Таблиця 4

Статистична оцінка зв'язування (KD) фукозилованих та афукозилованих анти-LAG-3 варіантів з рекомбінантним людським LAG-3-His

Геометричні середні значення KD (нМ)				
Антитіло	№ партії	Геометричне середнє значення	Нижній 95 % довірчий інтервал	Верхній 95 % довірчий інтервал
H5L7	GRITS42382	2,08E-10	1,89E-10	2,28E-10
H5L7BW	GRITS42760	2,18E-10	1,98E-10	2,40E-10
IMP731	020909	2,76E-09	2,51E-09	3,04E-09

Порівняння KD				
Порівняння KD	Співвідношення	Нижній 95 % довірчий інтервал	Верхній 95 % довірчий інтервал	P-величина
H5L7BW-H5L7	1,0502	0,97268	1,13389	0,179
H5L7-IMP731	0,07736	0,0715	0,0837	<,0001

Таблиця 5

Статистична оцінка зв'язування (k_d) фукозилованих та афукозилованих анти-LAG-3 варіантів з рекомбінантним людським LAG-3-His

Геометричні середні значення k_d (1/сек)				
Антитіло	№ партії	Геометричне середнє значення	Нижній 95 % довірчий інтервал	Верхній 95 % довірчий інтервал
H5L7	GRITS42382	3,95E-03	3,16E-03	4,94E-03
H5L7BW	GRITS42760	4,41E-03	3,53E-03	5,51E-03
IMP731	020909	2,75E-02	2,20E-02	3,44E-02

Порівняння kd				
Порівняння kd	Співвідношення	Нижній 95 % довірчий інтервал	Верхній 95 % довірчий інтервал	P-величина
H5L7BW-H5L7	1,11715	0,81531	1,53073	0,4408
H5L7-IMP731	0,15478	0,11157	0,21471	<,0001

Приклад 3: Оцінка епітопу зв'язування LAG-3-His гуманізованих варіантів анти-LAG-3 антитіл у порівнянні з химерним антитілом IMP731, отримана із застосуванням системи ProteOn™.

Експеримент по зв'язуванню епітопу було здійснено з антитілами H5L7 для оцінки того, чи буде після гуманізації зберігатися епітоп LAG-3, в межах якого зв'язується антитіло IMP731. Крім того, дослідники також здійснили порівняння зв'язуючого епітопу фукозилованих та афукозилованих гуманізованих варіантів.

Зв'язування епітопу оцінювали із застосуванням біосенсорного приладу ProteOn™ XPR36 (BioRad™) дослідженням здатності анти-LAG-3 до одночасного зв'язування з LAG-3-His в комплексі з антитілами, захопленими на поверхні чіпу ProteOn™. Як контролів у цьому аналізі було застосовано антитіла IMP731 та неконкурентні мишачі антитіла 17B4.

Досліджувані антитіла піддали біотинілуванню із застосуванням набору для біотинілування Ez-Link-sulfo-NHS. Захоплення кожного біотинільованого антитіла здійснювали з допомогою окремої проточної кювети на сенсорному чіпі ProteOn NLC, який містив нейтравідін із застосуванням вертикальної ін'єкції. Після захоплення антитіл поверхню блокували біотином з концентрацією 2,5 мг/мл. З допомогою обладнання для одночасної ін'єкції, сумісного з програмним забезпеченням для аналізу із застосуванням системи ProteOn, LAG-3 ECD-His6 нанесли ін'єкцією на зв'язані антитіла з концентрацією у 100 нМ з наступним нанесенням небіотинільованих антитіл з концентрацією у 100 нМ. Обидві ін'єкції було здійснено горизонтальним чином, щоб LAG-3-His та антитіла перетнули всі 6 антитіл, захоплених на нейтравідіні. Аналіз здійснювали з температурою 25 °C та у буфері HBS-EP у системі ProteOn XPR36 Protein Interaction Array System.

Аналіз даних здійснювали із застосуванням точок збору даних, отриманих після ін'єкції LAG-3-His та отриманих після ін'єкції аналіта небіотинільованих антитіл. Загальну відповідь обчислювали відніманням відповіді, спостереженої у разі зв'язування антитіла від відповіді, спостереженої у разі зв'язування LAG-3 ECD-His6. Значення позитивної резонансної одиниці (RU) означало ін'єкцію аналіта антитіл, яка зв'язувалася з LAG-3 ECD-His6, що знаходився у складі комплексу з біотинільованими антитілами, захопленими на нейтравидиновій поверхні та було показником зв'язування у випадку неконкурентних епітопів. Відсутність відповіді або негативна відповідь була показником того, що ін'єкція аналіта антитіл не зв'язується з LAG-3 ECD-His6 у складі комплексу з біотинільованими антитілами, захопленими на нейтравидиновій поверхні та показником зв'язування у випадку конкурентних епітопів.

Гуманізовані варіанти анти-LAG-3 (фукозиловані та афукозиловані) виявилися неспроможними до зв'язування з людським LAG-3 ECD-His6 у комплексі з антитілом IMP731, що є показником спільного застосування епітопу для LAG-3 ECD-His6, який, отже, є в наявності. Мишачі антитіла 17B4 виявилися здатними до зв'язування з людським LAG-3 ECD-His6 у комплексі з антитілом IMP731, що є показником неконкурентності цих антитіл для LAG-3 ECD-His6, зв'язаного з IMP731. Навпаки, зазначені гуманізовані антитіла були здатними зв'язуватися з людським LAG-3 ECD-His6 у комплексі з 17B4.

Отримані результати підтверджують факт відсутності змінень у епітопі у досліджених протягом цього експерименту химерних антитіл IMP731 та у їх гуманізованому варіанті. Також у цих дослідженнях було виявлено відсутність різниці для зв'язування між фукозилованими та афукозилованими антитілами.

Приклад 4: Аналіз зв'язування анти-LAG-3 гуманізованих антитіл з рекомбінантним LAG-3 ECD-His6 макаки-крабоїда та бабуїна із застосуванням біосенсора Biacore™ T100.

У цих дослідженнях вивчали перехресну зв'язувальну активність гуманізованих анти-LAG-3 антитіл макаки-крабоїда (супо) та бабуїна до рекомбінантного LAG-3 ECD-His6 (відповідно, послідовності SEQ ID №№ 52 та 53) із застосуванням біосенсора Biacore™ T100 (GE Healthcare™).

Білок А імобілізували на чіпі CM5 зв'язуванням первинного аміну та цю поверхню потім застосовували для захоплення гуманізованих антитіл. Потім отриманий у лабораторії рекомбінантний LAG-3 ECD-His6 макаки-крабоїда та бабуїна пропустили над захопленими антитілами з концентраціями 16, 4, 1, 0,25 та 0,0625 нМ та здійснили відновлення із застосуванням 50 mM NaOH. Криві зв'язування двічі порівнювали з ін'єкцією буферу (тобто 0

нМ) та отримані дані пристосували до програмного забезпечення для аналізу T100 із застосуванням моделі 1:1. Пробіг здійснювали з температурою 25 °C із застосуванням HBS-EP як рухливого буфера.

Антитіла H5L7, H5L7BW та IMP731 зв'язувалися з рекомбінантним LAG-3 ECD-His6 макаки-крабоїда та бабуїна з прийнятною для порівняння спорідненістю. Дані було отримано з окремих експериментів, однак із застосуванням химерних антитіл IMP731 як контролю між ними.

Отримані дані свідчать, що обидві рекомбінантні ортологічні сполуки LAG-3 зв'язувалися з антитілами на основі H5L7 зі спорідненістю, яка була у 10 разів більшою, ніж спорідненість рекомбінантного LAG-3 ECD-His6 людини (SEQ ID №: 51) (H5L7: LAG-3 людини - 0,208 нМ, LAG-3 макаки-крабоїда - 0,017 нМ та LAG-3 бабуїна - 0,022 нМ; H5L7BW: LAG-3 людини - 0,218 нМ, LAG-3 макаки-крабоїда - 0,021 нМ та LAG-3 бабуїна - 0,024 нМ. В той же час обидві нелюдинні рекомбінантні ортологічні сполуки LAG-3 приматів зв'язувалися з антитілами на основі IMP731 зі спорідненістю, яка була приблизно у 100 разів більшою, ніж спорідненість рекомбінантного LAG-3 ECD-His6 людини (SEQ ID №: 51) (IMP731: LAG-3 людини - 2,76 нМ, LAG-3 макаки-крабоїда - 0,021 нМ та LAG-3 бабуїна - 0,019 нМ).

Приклад 5: Профілі зв'язування антитіл H5L7BW, H5L7 та IMP731 з клітинами EL4 людини, які здійснюють експресію LAG-3 та з попередньо активованими CD3+T-клітинами людини.

Клітини EL4 людини, які здійснюють експресію LAG-3 інкубували з антитілами IMP731 або з антитілами H5L7 або з H5L7BW Alexa647-кон'югованими антитілами з різними концентраціями (до 50 мкг/мл) протягом 30 хв. при кімнатній температурі. Потім клітини промили буфером FACS (PBS+0,5 % BSA) для видалення незв'язаних антитіл.

CD3⁺T-клітини отримали з МКПК негативним відбором із застосуванням гранул T-клітин людини Untouched від Dynal®. CD3⁺T-клітини активували інкубуванням з імібілізованими анти-CD3 та анти-CD28 антитілами та розчинним рекомбінантним IL-12 людини протягом 3 днів з температурою 37 °C. Активовані клітини інкубували з різними концентраціями (до 3 мкг/мл) Alexa 647-кон'югованих антитіл протягом 30 хв. при кімнатній температурі. Клітини промили буфером FACS (PBS+0,5 % BSA).

Клітини EL4 та CD3⁺T-клітини дослідили FACS-аналізом із застосуванням проточного цитометра Beckman Coulter FC 500. Отримані необроблені дані FACS – аналізу піддали обробці із застосуванням програмного забезпечення CXP Analysis software (Beckman Coulter). Отримані дані спочатку нанесли на графік розподілу по інтенсивності прямого світлорозсіювання, порівнюючи його з графіком розподілу по інтенсивності бічного світлорозсіювання та виявили популяцію інтересуючих клітин з сигналом, перевищуючим порогове значення. Потім цю популяцію графічно зобразили у вигляді гістограми, яка відображала інтенсивність флуоресценції та обчислили середні значення інтенсивності флуоресценції (MFI), з яких потім із застосуванням програмного забезпечення GraphPad Prism 5 графічно склали криві залежності дози та відповіді.

Профілі зв'язування антитіл H5L7BW, H5L7 та IMP731 з клітинами EL4 людини, які здійснюють експресію LAG-3 та з попередньо активованими CD3+T-клітинами людини наведено у Фіг. 1. Ці три антитіла виявили схожі зв'язувальні характеристики відносно зв'язування з клітинами EL4 людини, які здійснюють експресію LAG-3 (Фіг.1A) та активованими CD3+T-клітинами людини (Фіг.1B).

Приклад 6: Оцінка виснажуючої активності антитіл H5L7BW та H5L7 залежною від антитіл клітинною цитотоксичністю (ADCC) у первинних T-клітинах людини.

Донорів, які приймали участь у цих експериментах було перевірено на наявність вторинних імунних відповідей до антигенів CD4, присутніх у вакцині Revaxis, (дифтерія, правець, поліомієліт) та на наявність пептидної групи CMVpp65 або CD8, яка містить пептидні епітопи до цитомегаловірусу, вірусу Епштейн-Барр та вірусу грипу. Як антигену для проведення початкових досліджень було застосовано пептидну групу CMVpp65, однак через обмежену кількість донорів з вторинною імунною відповіддю на цей антиген, для отримання більшої частини даних щодо ефективності анти-LAG3 антитіл було застосовано вакцину Revaxis та пептидну групу CD8.

Відбір периферичної крові від здорових людей-добровольців здійснювали у добу 0 (25 мл) та у добу 5 (75 мл) досліджень та цю кров застосували для отримання мононуклеарних клітин центрифугуванням у градієнті щільності середовища Ficoll-Paque. Отримані у добу 0 досліджень клітини МКПК помітили із застосуванням набору CellTrace™ Violet Cell Proliferation Kit відповідно за інструкціями від виробника, після чого їх промили, посіяли у 24-луночні плоскодонні планшети для культури клітин зі щільністю 2×10^6 клітин/мл у середовищі та стимулювали антигеном (Revaxis та пептидну групу CD8 застосували з розведенням 1 у 1000; пептид CMVpp65 застосували з розведенням 1 у 100). Потім клітини МКПК інкубували 5 днів з

температурою 37 °C у зволоженому інкубаторі з 5 % CO₂.

Автологічні донорні клітини NK очистили від клітин МКПК, отриманих на добу 5 експерименту негативним відбором із застосуванням наборів від компанії Invitrogen або Miltenyi Biotec у відповідності з особливими інструкціями від кожного виробника. Кількість очищених клітин NK підраховували та клітини розвели до досягнення у середовищі щільності у $1,3 \times 10^6$ клітин / мл.

Клітини, піддані 5-денному стимулюванню антигеном промили, підраховували та розвели до досягнення у середовищі щільності у 2×10^6 клітин / мл.

Автологічні донорні клітини NK (80 мкл) та клітини, активовані антигеном (100 мкл) завантажили піпеткою у 5 мл круглодонні полістиренові пробірки для FACS - аналізу з досліджуванним антитілом або середовищем (20 мкл). Кінцеві концентрації анти-LAG-3 антитіл досліджували у межах 1000-0,015 нг/мл. Зразки інкубували протягом 18 год. при температурі 37 °C у зволоженому інкубаторі з 5 % CO₂. Через 18 год. зразки, призначені для аналізу ADCC дослідили на наявність антиген-специфічних LAG-3 - позитивних Т-клітин із застосуванням проточної цитометрії. Короче кажучи, ці зразки промили у буфері FACS, блокували імуноглобуліном людини IgG (3 мкг/пробірку) та інкубували з кон'югованими з флуорохромом мишачими антитілами до білків CD4, CD8, CD337, CD25 та LAG-3 людини протягом 30 хв. у темному місці при кімнатній температурі. Після додаткового етапу промивання у буфері PBS клітини піддали новому етапу інкубування у присутності барвника LIVE/DEAD® Fixable Green Dead Cell протягом 30 хв. у темному місці при кімнатній температурі. Нарешті зразки промили PBS, зафіксували та дослідили проточною цитометрією із застосуванням часу експозиції у 60 сек. та швидкості потоку 1 мкл / сек.

Результати дослідження всіх зразків було отримано із застосуванням проточного цитометра BD FACSCanto II з програмним забезпеченням FACS Diva software version 6,1,3 (BD BioSciences). Як маркер для виключення загинувших клітин було застосовано барвник LIVE/DEAD® Fixable Green Dead Cell, та для визначення негативних популяцій було застосовано відповідний ізотип та контролю FMO-1. Короче кажучи, вилучення мертвих клітин з аналізу було здійснено із застосуванням графіка відношення прямого світлорозсіювання (FSC-A) та флуоресценції у FL1 (барвник Green Dead Cell). Потім з аналізу виключили дублети із застосуванням графіка відношення прямого світлорозсіювання (FSC-A) та флуоресценції у FL1 (барвник Green) та тривалості імпульсу прямого світлорозсіювання (FSC-W) та висоти імпульсу прямого світлорозсіювання (FSC-H). Далі були визначені окремі життєздатні лімфоцити, яких виявили як клітин, що мають сигнал флуоресценції вище порогового значення із застосуванням графіка відношення прямого світлорозсіювання (FSC-A) та бічного світлорозсіювання (SSC-A). Потім з цієї популяції клітин, які мали сигнал флуоресценції вище порогового значення були виявлені Т - клітини, специфічні до антигену CD4 із застосуванням графіків відношення флуоресценції CD4 та SSC-A та, відповідно, відношення флуоресценції барвника Violet Dye та флуоресценції CD4. Антиген – специфічні CD4 Т-клітини було визначено зменшенням флуоресценції барвника Violet Dye. Також було побудовано додатковий графік відношення флуоресценції CD25 та флуоресценції LAG-3 для підтвердження стану активації цієї популяції клітин та експресії ними білка LAG-3. Подібні графіки також побудували для визначення антиген - специфічних CD8 Т-клітин.

Також було записано відсоткову кількість присутніх у кожному зразку антиген-специфічних CD4 та CD8 Т-клітин (як відсоток життєздатної популяції лімфоцитів). Далі були графічно побудовані нелінійні змінні криві нахилу, налаштовані до цих даних та з допомогою програмного забезпечення GraphPad Prism software (v5,03) були обчислені значення EC50.

Для обчислення максимального спостереженого у аналізі рівня виснаження при найвищій концентрації досліджених антитіл було застосовано наступну формулу: $(1 - (\text{відсоток позostalих після лікування антитілом антиген - специфічних Т-клітин}) / (\text{відсоток позostalих антиген - специфічних Т-клітин у відсутності антитіл})) \times 100$.

Дані ефективності виснаження LAG3 -позитивних антиген - специфічних CD8 та CD4 Т-клітин дією антитіл H5L7BW та H5L7 було отримано із застосуванням детально описаної вище системи аналізу in vitro. У 6 з 7 донорів, в яких досліджували зникнення відповідних клітинних типів, антитіла H5L7BW викликали виснаження LAG3- позитивних антиген - специфічних CD4 та CD8 Т-клітин ADCC-активністю. Ефективність антитіл H5L7BW у антиген - специфічних CD4 Т-клітин, як було кількісно визначено із застосуванням значень EC50, знаходилася в межах 14 пг / мл - 3,4 нг / мл з максимальними рівнями виснаження в межах 44-78 %. Ефективність цих антитіл у антиген - специфічних LAG-3 – позитивних CD8 Т-клітинах знаходилася в межах 122 пг / мл - 17,5 нг / мл з максимальними рівнями виснаження в межах 39-87 %. Антитіла H5L7 опосередковували низькі рівні виснаження або були неактивними у досліджуваних донорів.

Приклад 7: Оцінка виснажуючої активності антитіл H5L7BW та H5L7 у моделі ксенотрансплантату клітин МКПК людини / мишей SCID in-vivo.

У цьому аналізі описано застосування моделі ксенотрансплантату клітин МКПК людини / мишей SCID для оцінки виснажуючої ефективності in vivo моноклональних, повністю гуманізованих, афукозилованих, здатних до виснаження LAG-3 антитіл H5L7BW, спрямованої до активованих Т-клітин людини. Виділені від здорових добровольців моноклеарні клітини периферичної крові (МКПК) спочатку стимулювали протягом ночі (анти-CD3, IL-12) для викликання експресії LAG-3, а потім ввели ін'єкцією у черевну порожнину мишам SCID з імунною недостатністю. Антитіла, які виснажують LAG-3 або контрольні антитіла або спільно вводили у черевну порожнину або вводили внутрішньовенною ін'єкцією.

Виснаження LAG-3 - позитивних клітин оцінювали проточною цитометрією у зразках рідини лаважу (промивання) черевної порожнини, яке здійснювали через 5 або 24 год. після ін'єкції клітин.

Мишам вводили активовані клітини МКПК людини (4×10^6 - 2×10^7 клітин у 0,4 мл PBS) внутрішньочеревною ін'єкцією. В залежності від певного шляху дослідження, антитіла LAG-3 або контрольні антитіла IgG1 людини від BioWa або спільно вводили внутрішньочеревно з клітинами МКПК людини або їх вводили мишам внутрішньовенно за 18 год. перед ін'єкцією клітин МКПК людини. Через 5 або 24 год. після ін'єкції клітин тварин піддали евтаназії, здійснили промивання черевної порожнини та клітинний вміст промивочного буферу дослідили проточною цитометрією. Короче кажучи, це промивання полягало у серії з трьох промивань (по 5 мл) інтактною черевною порожниною із застосуванням холодного буферу PBS, який містив 3 мМ EDTA.

Всі дані досліджень зразків були отримані із застосуванням проточного цитометру BD FACSCanto II з програмним забезпеченням FACS Diva software version 6,1,3 (BD BioSciences). У кожену пробірку для FACS - аналізу завантажували приблизно 1×10^6 клітин (у разі можливості), клітинні суспензії центрифугували при 1500 об/хв. протягом 10 хв. та отриманий осад потім ресуспендували у 3 мл PBS. Далі супернатанти обережно зливали та клітинні осадки ресуспендували у 100 мкл холодного буфера FACS для промивання, після чого у кожену пробірку додали 15 мкл реагенту для блокування FcR та клітини інкубували протягом 10 хв. при кімнатній температурі. Потім до клітин відповідно додали 5 мкл кожного забарвленого антитіла (10 мкл попередньо розчинених (1:100) анти-LAG-3 антитіл блокування / визначення 17B4-PE) або ізотипного контролю та суміш інкубували протягом 20 хв. при кімнатній температурі із захистом від світла. Далі клітини промили додаванням у кожену пробірку 4 мл. буферу FACS та піддали 5-хвилинному центрифугуванню при 1500 об/хв., після чого супернатант повністю злили та етап промивання повторили знову, після чого клітини ресуспендували у 300 мкл буфера FACS та піддали аналізу проточною цитометрією. Крім визначення LAG-3 застосуванням флуоресцентно мічених антитіл 17B4-PE, які блокують LAG-3, для визначення фенотипу Т – клітин були застосовані наступні Т – клітинні маркери та маркери активації, як-то CD45, CD4, CD8 та CD25. Відсоткові кількості CD4 та CD8 Т-клітин отримано у вигляді відсотку CD45-позитивних клітин. LA-3 – позитивні популяції Т-клітин було отримано експресією у вигляді відсотка від їх батьківських популяцій CD4 та CD8.

Для отримання аналізів партій, як-то підрахунку кількості окремих клітин / подій та відсоткового вмісту клітинної популяції було застосовано програмне забезпечення FACS Diva software version 6,1,3. Отримані дані піддали аналізу з допомогою програмного забезпечення SAS version 9,2,2 із застосуванням узагальненої лінійної моделі для біноміальних даних. Цей аналіз безпосередньо моделює підрахування кількості клітин у вигляді відсотка від їх батьківської популяції та таким чином цей розмір батьківської популяції також аналізу приймають до уваги під час аналізу. Для кожного лікування також були обчислені середні значення відсотків цільового типу клітин разом з 95 % довірчими інтервалами. Ці дані було отримано у відсотковому вигляді.

Заплановані порівняння результатів лікування з контролем було здійснено із застосуванням співвідношень ймовірностей, як-то ймовірностей отримання у одному лікуванні цільового типу клітин у вигляді співвідношення ймовірностей отримання у контрольному лікуванні цільового типу клітин. Співвідношення ймовірностей <1 є показником зменшення ймовірностей отримання певного клітинного типу у бажаному лікуванні у порівнянні з контролем.

Всі дослідження здійснювали із застосуванням клітин МКПК окремих здорових донорів та через необхідні для експерименту великі обсяги крові, відбір її з кожного донора здійснювали лише один раз. Рівні експресії LAG-3 після стимулювання сильно відрізнялися у різних донорів (експресія на клітинній поверхні знаходилася у межах 2-73 %), але ці відмінності рівнів експресії

жодним чином не діяли на дуже значну виснажувальну ефективність досліджуваних антитіл.

Модель клітин МКПК людини / мишей SCID була успішно застосована для виявлення виснаження активованих Т-клітин людини, в яких відбувається експресія LAG-3 у черевній порожнині мишей SCID з імунною недостатністю. В залежності від донора, шляху введення та моменту часу аналізу, відсоток виснаження клітин дорівнював 84,22-99,71 % для LAG-3 позитивних CD4 Т-клітин людини та 84,64-99,62 % для LAG-3 позитивних CD8 Т-клітин. Як показано на Фіг. 2, спільне введення 5 мг/кг антитіл H5L7BW до активованих клітин МКПК людини у черевну порожнину мишей SCID призводить до суттєво значнішого виснаження LAG-3 - позитивних CD4 та CD8 -позитивних Т-клітин у порівнянні з контрольними тваринами, які отримали ін'єкцію антитіл IgG. Це виснаження було виявлено через 24 год. після ін'єкції.

На Фіг. 3 наведено порівняння дії 5 мг/кг антитіл H5L7BW та H5L7 через 5 год. після спільного внутрішньочеревного введення до активованих клітин МКПК людини, як описано вище. Обидва антитіла викликали дуже значне виснаження LAG-3 - позитивних CD4 та CD8 Т-клітин (Фіг. 3A).

Як видно на Фіг. 4, введення 5 мг/кг антитіл H5L7BW внутрішньовенно призвело через 5 год. до появи сильного статистично значущого виснаження LAG-3 - позитивних Т-клітин (Фіг. 4A), подібного до виснаження, яке було спостережено у експериментах з антитілами, які виснажують LAG-3, спільно введеними внутрішньочеревно. Порівняння дії внутрішньовенно введених антитіл H5L7BW, H5L7 та IMP731 (всі було введено з концентрацією 5 мг/кг), спостереженої через 5 год. після внутрішньочеревного введення активованих клітин МКПК людини виявило наявність дуже схожої ефективності виснаження у всіх трьох досліджуваних молекул порівняно до тварин, оброблених контролем (Фіг. 5). Всі три досліджених антитіла, які виснажують LAG-3 викликали дуже значне зменшення кількості LAG-3 -позитивних CD4 та CD8 Т-клітин (Фіг. 5A) та антитіло H5L7BW виявило найбільшу виснажувальну здатність у порівнянні з H5L7 або IMP731.

Приклад 8: Аналіз зв'язування анти-LAG-3 гуманізованих антитіл з рекомбінантними розчинними Fc-гамма – рецепторами людини із застосуванням біосенсорного приладу ProteOn™.

Зв'язування FcγRIIIa людини досліджували з метою оцінки здатності антитіл H5L7 та H5L7BW викликати залежну від антитіл клітинно-опосередковану цитотоксичність (ADCC). Було здійснено оцінку зв'язування анти-LAG-3 антитіл H5L7 та H5L7BW з рекомбінантним розчинним FcγRIIIa людини на додачу до рецепторів FcγRI та FcγRII із застосуванням біосенсорного приладу ProteOn™ XPR36 (BioRad™) у порівнянні з химерними антитілами IMP731.

Анти-полі-гістидинові антитіла IgG кіз іммобілізували на біосенсорному чіпі GLM зв'язуванням первинного аміну та цю поверхню застосували, як поверхню для захоплення мічених полігістидином Fc-гамма – рецепторів людини. Досліджувані антитіла застосували як аналіт та пропускали їх над поверхнею з концентраціями 2048 nM, 512 nM, 128 nM, 32 nM та 8 nM та з ін'єкцією буферу (тобто 0 nM) застосованою для подвійного порівняння кривих зв'язування. Поверхню з анти-полі-гістидиновими антитілами IgG кіз відновлювали між взаємодіями із застосуванням 100 mM фосфорної кислоти. Пробіг здійснювали з допомогою системи ProteOn XPR36 Protein Array Interaction System з температурою 25 °C та із застосуванням HBS-EP як рухливого буферу. Отримані дані піддали аналізу для кожного рецептора окремо з встановленням загальної величини R-max (максимальний можливий сигнал між парою "ліганд – аналіт") та із застосуванням рівноважної моделі, прийнятної для аналітичного програмного забезпечення від ProteOn. Пробіг контрольних молекул здійснювали спочатку та у кінці досліджуваного набору зразків для забезпечення порівнянності результатів. Дані двох експериментів порівнювали, та як контроль між експериментами було застосовано гібридні контрольні антитіла.

Результати показали, що антитіла H5L7BW зв'язуються з обома поліморфними формами FcγRIIIa (як-то з формою з валіном V158 та з фенілаланіном F158) з приблизно у 10 разів більшою спорідненістю, ніж антитіла H5L7 (дивись Таблицю 6). Фукозиловані антитіла H5L7 зв'язувалися з FcγRIIIa зі спорідненістю, подібної до спорідненості химерних антитіл IMP731.

Жодних значних змінень у зв'язуванні гуманізованих фукозилованих та афукозилованих анти-LAG-3 антитіл до рецепторів FcγRI або FcγRIIa спостережено не було.

Таблиця 6

Зв'язування антитіл H5L7 та H5L7BW з Fc–гамма-рецепторами людини

Антитіло	FcγRI (нМ)	FcγRIIa R131 (нМ)	FcγRIIa H131 (нМ)	FcγRIIIa V158 (нМ)	FcγRIIIa F158 (нМ)
IMP731	39,0	2620,0	1280,0	406,0	1750,0
H5L7	26,3	792,0	638,0	236,0	752,0
H5L7BW	26,4	1490,0	1430,0	21,8	81,1

Послідовності.

Таблиця 7

Перелік послідовностей

Послідовність	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID №)	
	амінокислотна послідовність	полінуклеотидна послідовність
H5L7, CDRL1 (визначено за Kabat)	1	57
H5L7, CDRL2 (визначено за Kabat)	2	58
H5L7, CDRL3 (визначено за Kabat)	3	59
H5L7, VL	4	60
H5L7, легколанцюговий гуманізований конструкт	5	61
H5L7, CDRH1 (визначено за Kabat)	6	62
H5L7, CDRH2 (визначено за Kabat)	7	63
H5L7, CDRH3 (визначено за Kabat)	8	64
H5L7, VH	9	65
H5L7, важколанцюговий гуманізований конструкт	10	66
H1L7, легколанцюговий гуманізований конструкт	11	67
H1L7, важколанцюговий гуманізований конструкт	12	68
J7L7, легколанцюговий гуманізований конструкт	13	69
J7L7, важколанцюговий гуманізований конструкт	14	70
H4L7, легколанцюговий гуманізований конструкт	15	71
H4L7, важколанцюговий гуманізований конструкт	16	72
J11L7, легколанцюговий гуманізований конструкт	17	73

Перелік послідовностей

Послідовність	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID №)	
	амінокислотна послідовність	полінуклеотидна послідовність
J11L7, важколанцюговий гуманізований конструкт	18	74
H2L7, легколанцюговий гуманізований конструкт	19	75
H2L7, важколанцюговий гуманізований конструкт	20	76
J13L7, легколанцюговий гуманізований конструкт	21	77
J13L7, важколанцюговий гуманізований конструкт	22	78
H7L7, легколанцюговий гуманізований конструкт	23	79
H7L7, важколанцюговий гуманізований конструкт	24	80
J0L7, легколанцюговий гуманізований конструкт	25	81
J0L7, важколанцюговий гуманізований конструкт	26	82
H0L7, легколанцюговий гуманізований конструкт	27	83
H0L7, важколанцюговий гуманізований конструкт	28	84
H1L1, легколанцюговий гуманізований конструкт	29	85
H1L1, важколанцюговий гуманізований конструкт	30	86
H5L1, легколанцюговий гуманізований конструкт	31	87
H5L1, важколанцюговий гуманізований конструкт	32	88
J7L1, легколанцюговий гуманізований конструкт	33	89
J7L1, важколанцюговий гуманізований конструкт	34	90
J11L1, легколанцюговий гуманізований конструкт	35	91
J11L1, важколанцюговий гуманізований конструкт	36	92
J13L1, легколанцюговий гуманізований конструкт	37	93
J13L1, важколанцюговий гуманізований конструкт	38	94
H7L1, легколанцюговий гуманізований конструкт	39	95

Перелік послідовностей

Послідовність	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID №)	
	амінокислотна послідовність	полінуклеотидна послідовність
H7L1, важколанцюговий гуманізований конструктор	40	96
J0L1, легколанцюговий гуманізований конструктор	41	97
J0L1, важколанцюговий гуманізований конструктор	42	98
H0L1, легколанцюговий гуманізований конструктор	43	99
H0L1, важколанцюговий гуманізований конструктор	44	100
стала ділянка каппа-ланцюга людини	45	101
стала ділянка IgG1 людини	46	102
IMP731, VH	47	103
IMP731, VL	48	104
IMP731, послідовність важкого ланцюга	49	105
IMP731, послідовність легкого ланцюга	50	106
Рекомбінантний LAG-3-ECD-His6 людини	51	107
Рекомбінантний LAG-3 ECD-His6 макаки-крабоїда	52	108
Рекомбінантний LAG-3 ECD-His6 бабуїна	53	109
Лідерна послідовність, застосована для гуманізованого варіанту важколанцюгових та легколанцюгових конструкцій	54	110
Лідерна послідовність IMP731	55	111
Лідерна послідовність, застосована для розчинних конструкцій LAG-3	56	112

SEQ ID № 1

KSSQSLLNPSNQKNYLA

SEQ ID №2

FASTRDS

SEQ ID №3

LQHFGTPPT

SEQ ID №4

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLNPSNQKNYLA WYQQKPGKAPKLLVYFASTRDSGV

10 PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGKLEIKR

SEQ ID №5

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLNPSNQKNYLA WYQQKPGKAPKLLVYFASTRDSGV

PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDHKLQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYAC
EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID № 6

5

AYGVN

SEQ ID № 7

MIWDDGSTDYDSALKS

SEQ ID № 8

EGDVAFDY

10

SEQ ID № 9

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTAYGVNWIRQPPGKGLEWIGMIWDDGSTDYDSALK
SRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGDVAFDYWGQGLTVTVSS

SEQ ID № 10

15

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTAYGVNWIRQPPGKGLEWIGMIWDDGSTDYDSALK
SRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGDVAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSS
KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC
NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

20

SEQ ID №11

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLNPSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFASTRDSGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDHKLQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYAC
EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

25

SEQ ID №12

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTAYGVNWIRQPPGKGLEWIGMIWDDGSTDYNSALK
SRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGDVAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSS
KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC
NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

30

SEQ ID №13

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLNPSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFASTRDSGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDHKLQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYAC
EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

35

SEQ ID №14

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFSLTAYGVNWVRQAPGQGLEWMGMWDDGSTDYNSA
LKSRTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGDVAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAP
SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVD
VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

45

SEQ ID №15

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLNPSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFASTRDSGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDHKLQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYAC
EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

50

SEQ ID №16

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTAYGVNWIRQPPGKGLEWIGMIWDDGSTDYNSALK
SRLTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAREGDVAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSS
KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC
NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

55

60

SEQ ID №17

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLNPSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFASTRDSGV
 PSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
 GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDHKLQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYAC
 5 EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID №18

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFSLTAYGVNWVRQAPGQGLEWMGMIWDDGSTDYDSA
 LKSRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGDVAFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAP
 SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT
 10 YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD
 VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
 IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLD
 SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID №19

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLNPSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFASTRDSGV
 PSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
 GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDHKLQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYAC
 15 EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID №20

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTAYGVNWIRQPPGKGLEWIGMIWDDGSTDYNSALK
 SRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAREGDVAFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSS
 KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC
 NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
 HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
 25 KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS
 DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID №21

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLNPSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFASTRDSGV
 PSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
 30 GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDHKLQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYAC
 EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID №22

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSAYGVNWVRQAPGQGLEWMGMIWDDGSTDYDS
 ALKSRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGDVAFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLA
 35 PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ
 TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
 DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
 PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVL
 DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID №23

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLNPSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFASTRDSGV
 PSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
 GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDHKLQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYAC
 40 EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID №24

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISAYGVNWIRQPPGKGLEWIGMIWDDGSTDYDSALK
 SRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGDVAFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSS
 KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC
 NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
 50 HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
 KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS
 DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID №25

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLNPSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFASTRDSGV
 PSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
 55 GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDHKLQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYAC
 EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID №26

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSAYGVNWVRQAPGQGLEWMGMIWDDGSTDYNS
 60 ALKSRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGDVAFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLA

PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ
 TYICNVNHNKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV
 DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
 IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD
 5 DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
 SEQ ID №27
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLNPSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFASTRDSGV
 PSRFGSGSGSDTFTLTISLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
 GTASVVCLLNNFYPPREAKVQWKVDHKLQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYAC
 10 EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
 SEQ ID №28
 QVQLQESGPGLVKPKSETLSLTCTVSGGSISAYGVNWIRQPPGKGLEWIGMIWDDGSTDYNSALK
 SRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGDVAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSS
 KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC
 15 NVNHNKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV
 DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
 IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD
 DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
 SEQ ID №29
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLNGSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFASTRDSGV
 20 PSRFGSGSGSDTFTLTISLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
 GTASVVCLLNNFYPPREAKVQWKVDHKLQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYAC
 EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
 SEQ ID №30
 QVQLQESGPGLVKPKSETLSLTCTVSGFSLTAYGVNWIRQPPGKGLEWIGMIWDDGSTDYNSALK
 25 SRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGDVAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSS
 KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC
 NVNHNKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV
 DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
 30 IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD
 DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
 SEQ ID №31
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLNGSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFASTRDSGV
 PSRFGSGSGSDTFTLTISLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
 35 GTASVVCLLNNFYPPREAKVQWKVDHKLQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYAC
 EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
 SEQ ID №32
 QVQLQESGPGLVKPKSETLSLTCTVSGFSLTAYGVNWIRQPPGKGLEWIGMIWDDGSTDYDSALK
 40 SRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGDVAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSS
 KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC
 NVNHNKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV
 DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
 45 IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD
 DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
 SEQ ID №33
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLNGSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFASTRDSGV
 PSRFGSGSGSDTFTLTISLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
 GTASVVCLLNNFYPPREAKVQWKVDHKLQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYAC
 50 EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
 SEQ ID №34
 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFSLTAYGVNWVRQAPGQGLEWMGMWDDGSTDYNSA
 LKSRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGDVAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAP
 SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
 55 YICNVNHNKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVD
 VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
 IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD
 SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
 SEQ ID №35
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLNGSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFASTRDSGV
 60 PSRFGSGSGSDTFTLTISLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS

GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDHKLQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYAC
EVTHQGLSSPVTKSFNREGC

SEQ ID №36

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFSLTAYGVNWVRQAPGQGLEWMGMIWDDGSTDYDSA
5 LKSRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDТАVYYCAREGDVAFDYWGQGTЛTVSSASTKGPSVFPLAP
SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVD
VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
10 IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID №37

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLNLSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFASTRDSGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDHKLQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYAC
15 EVTHQGLSSPVTKSFNREGC

SEQ ID №38

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSAYGVNWVRQAPGQGLEWMGMIWDDGSTDYDS
ALKSRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDТАVYYCAREGDVAFDYWGQGTЛTVSSASTKGPSVFPLA
PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ
20 TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID №39

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLNLSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFASTRDSGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDHKLQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYAC
25 EVTHQGLSSPVTKSFNREGC

SEQ ID №40

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISAYGVNWIRQPPGKGLEWIGMIWDDGSTDYDSALK
SRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADТАVYYCAREGDVAFDYWGQGTЛTVSSASTKGPSVFPLAPSS
KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC
NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
35 KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID №41

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLNLSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFASTRDSGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
40 GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDHKLQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYAC
EVTHQGLSSPVTKSFNREGC

SEQ ID №42

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSAYGVNWVRQAPGQGLEWMGMIWDDGSTDYNS
ALKSRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDТАVYYCAREGDVAFDYWGQGTЛTVSSASTKGPSVFPLA
45 PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ
TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID №43

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLNLSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFASTRDSGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDHKLQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYAC
50 EVTHQGLSSPVTKSFNREGC

SEQ ID №44

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISAYGVNWIRQPPGKGLEWIGMIWDDGSTDYNSALK
SRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADТАVYYCAREGDVAFDYWGQGTЛTVSSASTKGPSVFPLAPSS
KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC
NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS
60 HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE

KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID №45

5 TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDHKLQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID №46

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGLVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID №47

15 QVQLKESGPGLVAPSQSLITCTVSGFSLTAYGVNWVRQPPGKGLEWLGMIWDDGSTDYNSALKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDARTARYYCAREGDVAFDYWGQGTTLTVSS

SEQ ID №48

DIVMTQSPSSSLAVSVGQKVTMSCKSSQSLNNGSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLVYFASTRDSGVPDRFIGSGSGTDFTLTISVQAEDLADYFCLQHFGTPTFGGGTKLEIKR

SEQ ID №49 (інша лідерна послідовність, застосована для химерних антитіл)

20 QVQLKESGPGLVAPSQSLITCTVSGFSLTAYGVNWVRQPPGKGLEWLGMIWDDGSTDYNSALKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDARTARYYCAREGDVAFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGLVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID №50

25 DIVMTQSPSSSLAVSVGQKVTMSCKSSQSLNNGSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLVYFASTRDSGVPDRFIGSGSGTDFTLTISVQAEDLADYFCLQHFGTPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDHKLQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID №51

30 LQPGAIEVPVWAQEGAPALPCSPITPLQDLSLLRRAGVTWQHQPDSGPPAAPAGHPLAPGHPAAPSSWGPRPRRYTVLSVGPGLRSGRLPLQPRVQLDERGRQRGDFSLWLRPARRADAGEYRAAVHLRDRALSCRLRLRGQASMTASPPGSLRASDWVILNCSFSRPDRPASVHWFRNRGQGRVPVRESPHHHLAESFLFLPQVSPMDSGPGWCILTYRDGFNVSIMYNLTVLGLEPPTPLTVYAGAGSRVGLPCRLPAGVGTQSFSLTAKWTPPGGGPDLLVTDNGDFTLRLEDVSAQAQAGTYTCHIRLQEQQLNATVTLAIITVTPKSFSGPSGLGKLLCEVTPVSGQERFVWSSLDTPSQRSFSGPWLEAQEAQLLSQPWQCQLYQGERLLGAAVYFTELSSPHHHHHH

SEQ ID №52

40 PQPGAIEISVVWAQEGAPALPCSPITPLQDLSLLRRAGVTWQHQPDSGPPAPAGHPPAPGHRPAAPYSWGPRPRRYTVLSVGPGLRSGRLPLQPRVQLDERGRQRGDFSLWLRPARRADAGEYRATVHLRDRALSCRLRLRVGQASMTASPPGSLRTSDWVILNCSFSRPDRPASVHWFRSRGQGRVPVQGPSHHHHAESFLFLPHVGPMDSGLWGCILTYRDGFNVSIMYNLTVLGLEPATPLTVYAGAGSRVELPCR LPPAVGTQSFSLTAKWAPPGGGPDLLVAGDNGDFTLRLEDVSAQAQAGTYICHIRLQGGQQLNATVTLAIITVTPKSFSGPSGLGKLLCEVTPASGQERFVWSSLDTPSQRSFSGPWLEAQEAQLLSQPWQCQLHQGERLLGAAVYFTELSSPHHHHHH

SEQ ID №53

50 PQPGAIEISVVWAQEGAPALPCSPITPLQDLSLLRRAGVTWQHQPDSGPPAPAGHPPAPGHRPAAPYSWGPRPRRYTVLSVGPGLRSGRLPLQPRVQLDERGRQRGDFSLWLRPARRADAGEYRATVHLRDRALSCRLRLRVGQASMTASPPGSLRTSDWVILNCSFSRPDRPASVHWFRSRGQGRVPVQGPSHHHHAESFLFLPHVGPMDSGLWGCILTYRDGFNVSIMYNLTVLGLEPPTPLTVYAGAGSRVELPCR LPPAVGTQSFSLTAKWAPPGGGPDLLVAGDNGDFTLRLEDVSAQAQAGTYICHIRLQGGQQLNATVTLAIITVTPKSFSGPSGLGKLLCEVTPASGQERFVWSSLDTPSQRSFSGPWLEAQEAQLLSQPWQCQLHQGERLLGAAVYFTELSSPHHHHHH

SEQ ID №54

MGWSCIIILFVATATGVHS

SEQ ID №55

MESQTQVLMFLLLWVSGACA

SEQ ID №56

60 MPLLLLLLPLL WAGALA

SEQ ID № 57

AAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACCCCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCC

SEQ ID № 58

TTCGCCTCTACCAGGGATTCC

5 SEQ ID № 59

CTGCAGCACTTCGGCACCCCTCCCACT

SEQ ID № 60

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCA
 TCACCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACCCCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGTA
 10 CCAGCAGAAACCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCTACCAGGGATTCCGG
 CGTCCCCAGCAGGTTTACGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACACTGACCATCAGCAGCCT
 GCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCACTTCGGCACCCCTCCCACTTTTGGC
 CAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGT

SEQ ID № 61

15 GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCA
 TCACCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACCCCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGTA
 CCAGCAGAAACCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCTACCAGGGATTCCGG
 CGTCCCCAGCAGGTTTACGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACACTGACCATCAGCAGCCT
 GCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCACTTCGGCACCCCTCCCACTTTTGGC
 20 CAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCAGCGTGTTTATCTTCCCCCCC
 AGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAATTCTACCCC
 CGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAG
 CGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAA
 GGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCC
 25 CGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID № 62

GCCTACGGCGTCAAC

SEQ ID № 63

ATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGACTACGACAGCGCCCTGAAGAGC

30 SEQ ID № 64

GAGGGCGACGTGGCCTTCGATTAC

SEQ ID № 65

CAGGTGCAGCTCCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCTAGCGAGACCCTGAGCCTG
 ACCTGCACCGTGAGCGGCTTCTCCCTGACCGCCTACGGCGTCAACTGGATCAGGCAGCCCCC
 35 GGCAAAGGCCTGGAGTGGATTGGGATGATCTGGGACGACGGCAGCAGCACCGACTACGACAGCGCC
 CTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAACCAGTTTACGCTGAAGCTGAGC
 AGCGTGAAGTCCCGCCGACACCGCCGTCTATTACTGCGCCAGGGAGGGCGACGTGGCCTTCGAT
 TACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEQ ID № 66

40 CAGGTGCAGCTCCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCTAGCGAGACCCTGAGCCTG
 ACCTGCACCGTGAGCGGCTTCTCCCTGACCGCCTACGGCGTCAACTGGATCAGGCAGCCCCC
 GGCAAAGGCCTGGAGTGGATTGGGATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGACTACGACAGCGCC
 CTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAACCAGTTTACGCTGAAGCTGAGC
 AGCGTGAAGTCCCGCCGACACCGCCGTCTATTACTGCGCCAGGGAGGGCGACGTGGCCTTCGAT
 45 TACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTT
 CCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAA
 GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTTGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCA
 CACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCC
 CAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAG
 50 GTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCTGCC
 CCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTTCTGTTCCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATG
 ATCAGCAGAAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTG
 AAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAG
 CAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAAC
 55 GGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCA
 GCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGC
 TGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGT
 GGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCAGAGCAACAACCTACAAGACCAACCCCCCTGTGCTGGACAG
 CGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCTGGACAAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAA
 60 CGTGTTTACGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGC

CTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID № 67

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCA
 TCACCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACCCCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGTA
 5 CCAGCAGAAACCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCTACCAGGGATTCCGG
 CGTCCCCAGCAGGTTTACGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACACTGACCATCAGCAGCCT
 GCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCACTTCGGCACCCCTCCCACTTTTGGC
 CAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCC
 AGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAATTCTACCCC
 10 CGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAG
 CGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAA
 GGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCC
 CGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTG

SEQ ID № 68

CAGGTGCAGCTCCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCTAGCGAGACCCTGAGCCTG
 15 ACCTGCACCGTGAGCGGCTTCTCCCTGACCGCCTACGGCGTCAACTGGATCAGGCAGCCCCC
 GGCAAAGGCCTGGAGTGGATTGGGATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGACTACAACAGCGCC
 CTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGC
 AGCGTGACTGCCGCCGACACCGCCGTCTATTACTGCGCCAGGGAGGGCGACGTGGCCTTCGAT
 20 TACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTT
 CCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCGCGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAA
 GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCA
 CACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCC
 CAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAG
 25 GTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCTGCC
 CCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTGTTCCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATG
 ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTG
 AAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAG
 CAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAAC
 30 GGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCA
 GCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGC
 TGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGT
 GGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAG
 CGATGGCAGCTTCTTCCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAA
 35 CGTGTTACAGCTGTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGC
 CTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID № 69

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCA
 40 TCACCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACCCCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGTA
 CCAGCAGAAACCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCTACCAGGGATTCCGG
 CGTCCCCAGCAGGTTTACGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACACTGACCATCAGCAGCCT
 GCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCACTTCGGCACCCCTCCCACTTTTGGC
 CAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCC
 AGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAATTCTACCCC
 45 CGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAG
 CGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAA
 GGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCC
 CGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTG

SEQ ID № 70

CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGGGCCGAAGTCAAGAAACCCGGCAGCTCCGTGAAGGTG
 50 AGCTGCAAGGCCAGCGGCTTCTCTCACTGCCTACGGCGTGAAGTGGGTGAGGCAGGCTCCC
 GGCCAGGGCCTGGAGTGGATGGGCATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGACTACAACAGCGC
 CCTGAAGAGCAGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCCAGCACCGCCTACATGGAAGTGA
 CAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGGAGGGCGACGTGGCCTTCGA
 55 TTAAGTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTT
 CCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCGCGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGA
 AGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTG
 ACACCTTCCCCCGCTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTG
 CCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAA
 60 GGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGC

CCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGAT
 GATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGT
 GAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGA
 GCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAA
 5 CGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATC
 AGCAAGGCCAAGGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAG
 CTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCC
 GTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGAC
 AGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGC
 10 AACGTGTTCACTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGA
 GCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID № 71

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCA
 TCACCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACCCCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGTA
 15 CCAGCAGAAACCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCTACCAGGGATTCCGG
 CGTCCCCAGCAGGTTTACGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACACTGACCATCAGCAGCCT
 GCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCACTTCGGCACCCCCTCCCACTTTTGGC
 CAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCC
 AGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTACCCC
 20 CGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAG
 CGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAA
 GGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCC
 CGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTG

SEQ ID № 72

CAGGTGCAGCTCCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCTAGCGAGACCCTGAGCCTG
 ACCTGCACCGTGAGCGGCTTCTCCCTGACCGCCTACGGCGTCAACTGGATCAGGCAGCCCCC
 GGCAAAGGCCTGGAGTGGCTGGGGATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGACTACAACAGCGC
 CCTGAAGAGCAGGCTGACCATCAGCAAGGACAACAGCAAGAACCAGGTGAGCCTGAAGCTGAG
 CAGCGTGAATGCCGCCGACACCGCCGTCTATTACTGCGCCAGGGAGGGCGACGTGGCCTTCGA
 30 TTAATGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTT
 CCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGA
 AGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGC
 ACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGC
 CCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAA
 35 GGTGGACAAGAAGGTGGAGGCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGC
 CCCCAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTGTTCCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCTTGAT
 GATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGT
 GAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGA
 GCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAA
 40 CGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATC
 AGCAAGGCCAAGGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAG
 CTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCC
 GTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGAC
 AGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGC
 45 AACGTGTTCACTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGA
 GCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID № 73

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCA
 TCACCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACCCCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGTA
 50 CCAGCAGAAACCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCTACCAGGGATTCCGG
 CGTCCCCAGCAGGTTTACGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACACTGACCATCAGCAGCCT
 GCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCACTTCGGCACCCCCTCCCACTTTTGGC
 CAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCC
 AGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTACCCC
 55 CGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAG
 CGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAA
 GGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCC
 CGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTG

SEQ ID № 74

CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGGGCCGAAGTCAAGAAACCCGGCAGCTCCGTGAAGGTG

AGCTGCAAGGCCAGCGGCTTCTCTCTCACTGCCTACGGCGTGAACTGGGTGAGGCAGGCTCCC
 GGCCAGGGCCTGGAGTGGATGGGCATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGACTACGACAGCGC
 CCTGAAGAGCAGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAAGTGA
 CAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGGAGGGCGACGTGGCCTTCGA
 5 TTAAGTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTT
 CCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGA
 AGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGC
 ACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGC
 CCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAA
 10 GGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGC
 CCCCAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCTAAGGACACCCTGAT
 GATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGT
 GAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCTGGAGGTGACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGA
 GCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAA
 15 CGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATC
 AGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAG
 CTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCC
 GTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAATAAGACCACCCCCCTGTGCTGGAC
 AGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGC
 20 AACGTGTTCACTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCAGAAGAGCCTGA
 GCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID № 75

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCA
 TCACCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACCCCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGTA
 25 CCAGCAGAAACCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCTACCAGGGATTCCGG
 CGTCCCCAGCAGGTTTACGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACACTGACCATCAGCAGCCT
 GCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCACTTCGGCACCCCTCCCACTTTTGGC
 CAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCC
 AGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAATTCTACCCC
 30 CGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAG
 CGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAA
 GGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCC
 CGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTG

SEQ ID № 76

CAGGTGCAGCTCCAGGAGAGCGGCCCCCGGCCTGGTGAAGCCTAGCGAGACCCTGAGCCTG
 35 ACCTGCACCGTGAGCGGCTTCTCCCTGACCGCCTACGGCGTCAACTGGATCAGGCAGCCCCC
 GGCAAAGGCCTGGAGTGGATTGGGATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGACTACAACAGCGCC
 CTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCAAGGACAACAGCAAGAACCAGGTGAGCCTGAAGCTGAGC
 AGCGTGAAGTCCCGCCGACACCGCCGTCTATTACTGCGCCAGGGAGGGCGACGTGGCCTTCGAT
 40 TACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTT
 CCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGA
 GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCA
 CACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCC
 CAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAG
 45 GTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCC
 CCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCTAAGCCTAAGGACACCCTGATG
 ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTG
 AAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAG
 CAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAAC
 50 GGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCA
 GCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGC
 TGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGT
 GGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAATAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAG
 CGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAA
 55 CGTGTTCACTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCAGAAGAGCCTGAGC
 CTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID № 77

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCA
 TCACCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACCCCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGTA
 60 CCAGCAGAAACCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCTACCAGGGATTCCGG

CGTCCCCAGCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACACTGACCATCAGCAGCCT
GCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCACTTCGGCACCCCTCCCACTTTTGGC
CAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCC
AGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGTTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCC
5 CGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAG
CGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAA
GGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCC
CGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTG

SEQ ID № 78

10 CAGGTGCAGCTCGTGACAGCGGGGCCGAAGTCAAGAAACCCGGCAGCTCCGTGAAGGTG
AGCTGCAAGGCCAGCGGCGCACCTTCAGCGCCTACGGCGTGAAGTGGGTGAGGCAGGCTCC
CGGCCAGGGCCTGGAGTGGATGGGCATGATCTGGGACGACGGCAGCACCAGCTACGACAGCG
CCCTGAAGAGCAGGTTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCAGCACCCGCTACATGGAAGTGA
GCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGGAGGGCGACGTGGCCTTC
15 GATTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTG
TTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGT
GAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTTGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGT
GCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGT
GCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACAC
20 CAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCC
TGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTGTTCCCCCACAAGCCTAAGGACACCCT
GATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGA
GGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGA
GGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACCAGGATTGGCT
25 GAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACC
ATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGAT
GAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATC
GCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTG
GACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAG
30 GGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACCCAGAAGAGCC
TGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID № 79

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCA
TCACCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACCCCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGTA
35 CCAGCAGAAACCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCTCTACCAGGGATTCCGG
CGTCCCCAGCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACACTGACCATCAGCAGCCT
GCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCACTTCGGCACCCCTCCCACTTTTGGC
CAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCC
AGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGTTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCC
40 CGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAG
CGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAA
GGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCC
CGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTG

SEQ ID № 80

45 CAGGTGCAGCTCCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCTAGCGAGACCCTGAGCCTG
ACCTGCACCGTGAGCGGCGGCTCCATCAGCGCCTACGGCGTCAACTGGATCAGGCAGCCCCC
GGCAAAGGCCTGGAGTGGATTGGGATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGACTACGACAGCGCC
CTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAACCAGTTACGCTGAAGCTGAGC
AGCGTGACTGCCGCCGACACCGCCGTCTATTACTGCGCCAGGGAGGGCGACGTGGCCTTCGAT
50 TACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTT
CCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAA
GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTTGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCA
CACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCC
CAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAG
55 GTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCC
CCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTGTTCCCCCACAAGCCTAAGGACACCCTGATG
ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTG
AAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAG
CAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGATTGGCTGAAC
60 GGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCA

GCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGC
TGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGT
GGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCAGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAG
CGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAA
5 CGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGC
CTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID № 81

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCA
TCACCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACCCCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGTA
10 CCAGCAGAAACCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCTACCAGGGATTCCGG
CGTCCCCAGCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACACTGACCATCAGCAGCCT
GCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCACTTCGGCACCCCTCCCACTTTTGGC
CAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCGCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCC
AGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCC
15 CGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAG
CGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAA
GGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCC
CGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID № 82

CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGGGCCGAAGTCAAGAAACCCGGCAGCTCCGTGAAGGTG
AGCTGCAAGGCCAGCGGCGGCACCTTCAGCGCCTACGGCGTGAACCTGGGTGAGGCAGGCTCC
CGGCCAGGGCCTGGAGTGGATGGGCATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGACTACAACAGCG
CCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAAGTGA
GCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGGAGGGCGACGTGGCCTTC
25 GATTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTG
TTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGT
GAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGT
GCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGT
GCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACAC
30 CAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCC
TGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCT
GATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGA
GGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGA
GGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGATTGGCT
35 GAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACC
ATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCTGCCCCCTACGAGAAAGAT
GAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATC
GCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTG
GACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAG
40 GGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCC
TGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID № 83

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCA
TCACCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACCCCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGTA
45 CCAGCAGAAACCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCTACCAGGGATTCCGG
CGTCCCCAGCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACACTGACCATCAGCAGCCT
GCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCACTTCGGCACCCCTCCCACTTTTGGC
CAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCGCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCC
AGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCC
50 CGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAG
CGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAA
GGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCC
CGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID № 84

CAGGTGCAGCTCCAGGAGAGCGGCCCGGCCTGGTGAAGCCTAGCGAGACCCTGAGCCTG
ACCTGCACCGTGAGCGGCGGCTCCATCAGCGCCTACGGCGTCAACTGGATCAGGCAGCCCCC
GGCAAAGGCCTGGAGTGGATTGGGATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGACTACAACAGCGCC
CTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAACCAGTTGACCTGAAGCTGAGC
AGCGTGACTGCCGCCGACACCGCGTCTATTACTGCGCCAGGGAGGGGACGTGGCCTTCGAT
60 TACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTT

CCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAA
 GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCA
 CACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCC
 CAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAG
 5 GTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCC
 CCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCTAAGCCTAAGGACACCCTGATG
 ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTG
 AAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAG
 CAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAAC
 10 GGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCA
 GCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGC
 TGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGT
 GGAGTGGGACCAACGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCTGTGCTGGACAG
 CGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAA
 15 CGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCAGAAGAGCCTGAGC
 CTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID № 85

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCA
 TCACCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACGGCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGT
 20 ACCAGCAGAAACCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCTACCAGGGATTCCG
 GCGTCCCCAGCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACACTGACCATCAGCAGCC
 TGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCACTTCGGCACCCCTCCCACCTTTTGG
 CCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCC
 CAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCC
 25 CCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGA
 GCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCA
 AGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCC
 CCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID № 86

CAGGTGCAGCTCCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCTAGCGAGACCCTGAGCCTG
 ACCTGCACCGTGAGCGGCTTCTCCCTGACCGCCTACGGCGTCAACTGGATCAGGCAGCCCCC
 GGCAAAGGCCTGGAGTGGATTGGGATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGACTACAACAGCGCC
 CTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGC
 AGCGTGACTGCCGCCGACACCGCGTCTATTACTGCGCCAGGGAGGGCGACGTGGCCTTCGAT
 35 TACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTC
 CCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCAGCAGCGCGGCCAGCCGCCCCCTGGGCTGCCTGGTGAA
 GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCA
 CACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCC
 CAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAG
 40 GTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCC
 CCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCTAAGCCTAAGGACACCCTGATG
 ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTG
 AAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAG
 CAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAAC
 45 GGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCA
 GCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGC
 TGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGT
 GGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCTGTGCTGGACAG
 CGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAA
 50 CGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCAGAAGAGCCTGAGC
 CTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID № 87

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCA
 TCACCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACGGCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGT
 55 ACCAGCAGAAACCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCTACCAGGGATTCCG
 GCGTCCCCAGCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACACTGACCATCAGCAGCC
 TGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCACTTCGGCACCCCTCCCACCTTTTGG
 CCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCC
 CAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCC
 60 CCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGA

GCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCA
AGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCC
CCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID № 88

5 CAGGTGCAGCTCCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCTAGCGAGACCCTGAGCCTG
ACCTGCACCGTGAGCGGCTTCTCCCTGACCGCCTACGGCGTCAACTGGATCAGGCAGCCCCC
GGCAAAGGCCTGGAGTGGATTGGGATGATCTGGGACGACGGCAGCACCCGACTACGACAGCGCC
CTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGC
AGCGTGACTGCCGCCGACACCGCCGTCTATTACTGCGCCAGGGAGGGCGACGTGGCCTTCGAT
10 TACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTT
CCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAA
GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCA
CACCTTCCCCCGCGTGTGCAGAGCAGCGCCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCC
CAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAG
15 GTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCC
CCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTGTTCCCCCCTAAGCCTAAGGACACCCTGATG
ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTG
AAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAG
CAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAAC
20 GGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCA
GCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGC
TGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGT
GGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAG
CGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAA
25 CGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGC
CTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID № 89

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCA
TCACCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACGGCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGT
30 ACCAGCAGAAACCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCTACCAGGGATTCCG
GCGTCCCCAGCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCCGACTTCACACTGACCATCAGCAGCC
TGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCACTTCGGCACCCCTCCCACTTTTGG
CCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCC
CAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCC
35 CCGGGAGGCCAAGGTGCAAGTGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGA
GCGTGACCGGACGAGCAGCAAGGACTCCACTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCA
AGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCC
CCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID № 90

40 CAGGTGCAGCTCGTGAGAGCGGGGCCGAAGTCAAGAAACCCGGCAGCTCCGTGAAGGTG
AGCTGCAAGGCCAGCGGCTTCTCTCTCACTGCCTACGGCGTGAAGTGGGTGAGGCAGGCTCCC
GGCCAGGGCCTGGAGTGGATGGGCATGATCTGGGACGACGGCAGCACCCGACTACAACAGCGC
CCTGAAGAGCAGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAAGTGA
CAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGGAGGGCGACGTGGCCTTCGA
45 TTAAGTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTT
CCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGA
AGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGC
ACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGC
CCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAA
50 GGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGC
CCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTGTTCCCCCCTAAGCCTAAGGACACCCTGAT
GATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGT
GAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGA
GCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAA
55 CGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATC
AGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAG
CTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCC
GTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGAC
AGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGC
60 AACGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGA

GCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID № 91

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCA
 TCACCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACGGCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGT
 5 ACCAGCAGAAACCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCTACCAGGGATTCCG
 GCGTCCCCAGCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACACTGACCATCAGCAGCC
 TGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCACTTCGGCACCCCTCCCACTTTTGG
 CCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCC
 CAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCC
 10 CCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGA
 GCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCA
 AGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCC
 CCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID № 92

CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGGGCCGAAGTCAAGAAACCCGGCAGCTCCGTGAAGGTG
 AGCTGCAAGGCCAGCGGCTTCTCTCACTGCCTACGGCGTGAAGTGGGTGAGGCAGGCTCCC
 GGCCAGGGCCTGGAGTGGATGGGCATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGACTACGACAGCGC
 CCTGAAGAGCAGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCCAGCACCGCCTACATGGAAGTGA
 CAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGGAGGGCGACGTGGCCTTCGA
 20 TTAAGTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTT
 CCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGA
 AGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGC
 ACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGC
 CCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCAGCAACACCAA
 25 GGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGC
 CCCCAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTGTTCCCCCCTAAGGACACCCCTGAT
 GATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCCTGAGGT
 GAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGA
 GCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACCCAGGATTGGCTGAA
 30 CGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATC
 AGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAG
 CTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCC
 GTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGAC
 AGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGC
 35 AACGTGTTCAAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGA
 GCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID № 93

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCA
 TCACCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACGGCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGT
 40 ACCAGCAGAAACCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCTACCAGGGATTCCG
 GCGTCCCCAGCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACACTGACCATCAGCAGCC
 TGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCACTTCGGCACCCCTCCCACTTTTGG
 CCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCC
 CAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCC
 45 CCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGA
 GCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCA
 AGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCC
 CCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID № 94

CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGGGCCGAAGTCAAGAAACCCGGCAGCTCCGTGAAGGTG
 AGCTGCAAGGCCAGCGGCGGCACCTTCAGCGCCTACGGCGTGAAGTGGGTGAGGCAGGCTCC
 CGGCCAGGGCCTGGAGTGGATGGGCATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGACTACGACAGCG
 CCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCCAGCACCGCCTACATGGAAGTGA
 GCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGGAGGGCGACGTGGCCTTC
 55 GATTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTG
 TTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGT
 GAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGT
 GCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCGCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGT
 GCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCAGCAACAC
 60 CAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCC

TGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTGTTCCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCT
 GATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGA
 GGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGA
 GGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCT
 5 GAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACC
 ATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGAT
 GAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATC
 GCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTG
 GACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAG
 10 GGCAACGTGTTCAAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACCCCAGAAGAGCC
 TGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID № 95

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCA
 TCACCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACGGCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGT
 15 ACCAGCAGAAACCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCTACCAGGGATTCCG
 GCGTCCCCAGCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACACTGACCATCAGCAGCC
 TGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCACTTCGGCACCCCTCCCACTTTTGG
 CCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCC
 CAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCC
 20 CCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGA
 GCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCA
 AGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCC
 CCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID № 96

CAGGTGCAGCTCCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCTAGCGAGACCCTGAGCCTG
 25 ACCTGCACCGTGAGCGGCGGCTCCATCAGCGCCTACGGCGTCAACTGGATCAGGCAGCCCCC
 GGCAAAGGCCTGGAGTGGATTGGGATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGACTACGACAGCGCC
 CTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGC
 AGCGTGACTGCCGCCGACACCGCGCTCTATTACTGCGCCAGGGAGGGCGACGTGGCCTTCGAT
 30 TACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTT
 CCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCGCGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAA
 GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTTGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCA
 CACCTTCCCCGCGGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCC
 CAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAG
 35 GTGGACAAGAAGGTGGAGCCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCC
 CCCGAGCTGCTGGGAGGCCCGACCGTGTTCCTGTTCCCCCAGCCTAAGGACACCCCTGATG
 ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCTGAGGTG
 AAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAG
 CAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAAC
 40 GGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCA
 GCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGC
 TGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGT
 GGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAG
 CGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAA
 45 CGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACCCCAGAAGAGCCTGAGC
 CTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID № 97

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCA
 TCACCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACGGCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGT
 50 ACCAGCAGAAACCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCTACCAGGGATTCCG
 GCGTCCCCAGCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACACTGACCATCAGCAGCC
 TGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCACTTCGGCACCCCTCCCACTTTTGG
 CCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCC
 CAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCC
 55 CCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGA
 GCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCA
 AGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCC
 CCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID № 98

CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGGGCCGAAGTCAAGAAACCCGGCAGCTCCGTGAAGGTG

AGCTGCAAGGCCAGCGGCGGCACCTTCAGCGCCTACGGCGTGAACTGGGTGAGGCAGGCTCC
 CGGCCAGGGCCTGGAGTGGATGGGCATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGACTACAACAGCG
 CCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAAGTGA
 GCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGGAGGGCGACGTGGCCTTC
 5 GATTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTG
 TTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGT
 GAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGT
 GCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGT
 10 GCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACAC
 CAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCC
 TGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCT
 GATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGA
 GGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGA
 GGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAAGGATTGGCT
 15 GAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACC
 ATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGAT
 GAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATC
 GCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAATAAGACCACCCCCCTGTGCTG
 GACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAG
 20 GGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCAGAAAGAGCC
 TGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID № 99

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCA
 TCACCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACGGCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGT
 25 ACCAGCAGAAACCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCTACCAGGGATTCCG
 GCGTCCCCAGCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACACTGACCATCAGCAGCC
 TGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCACTTCGGCACCCCTCCCACTTTTG
 CCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCC
 CAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCC
 30 CCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGA
 GCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCA
 AGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCC
 CCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID № 100

CAGGTGCAGCTCCAGGAGAGCGGCCCGGCCTGGTGAAGCCTAGCGAGACCCTGAGCCTG
 35 ACCTGCACCGTGAGCGGCGGCTCCATCAGCGCCTACGGCGTCAACTGGATCAGGCAGCCCCC
 GGCAAAGGCCTGGAGTGGATTGGGATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGACTACAACAGCGCC
 CTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGC
 AGCGTGACTGCCGCCGACACCGCGTCTATTACTGCGCCAGGGAGGGCGACGTGGCCTTCGAT
 40 TACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTC
 CCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAA
 GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCA
 CACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCC
 CAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAG
 45 GTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCC
 CCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATG
 ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTG
 AAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAG
 CAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAAC
 50 GGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCA
 GCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGC
 TGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGT
 GGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAATAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAG
 CGATGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAA
 55 CGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCAGAAAGAGCCTGAGC
 CTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID № 101

ACGGTGGCCGCCCCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCA
 60 CCGCCAGCGTGGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCCGGGAGGGCCAAGGTGCAGTGGAAGG
 TGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACT

CCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGT
ACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCG
AGTGC

SEQ ID № 102

5 GCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGC
GGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTTG
AACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCT
GTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTG
10 TAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCCAAGAGCTGTGA
CAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCT
GTTCCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTG
GTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG
CACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGTGGTGTCCGTG
CTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGG
15 CCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGG
TGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGT
GAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAA
CTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACC
GTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCACTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTG
20 CACAATCACTACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID № 103

CAGGTGCAGCTGAAGGAGTCAGGTCCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACAGAGCCTGTCCATCA
CATGCACCGTCTCAGGGTTCTCATTAACCGCCTATGGTGTAAACTGGGTTCGCCAGCCTCCAGG
AAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAATGATATGGGATGATGGAAGCACAGACTATAATTCAGCTCTC
25 AAATCCAGACTGAGCATCAGTAAGGACAACCTCCAAGAGCCAAGTTTTCTTAAAAATGAACAGTCT
GCAAACTGATGACACAGCCAGGTACTACTGTGCCAGAGAAGGGGACGTAGCCTTTGACTACTGG
GGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA

SEQ ID № 104

GACATTGTGATGACACAGTCTCCCTCCTCCCTGGCTGTGTCACTAGGACAGAAGGTCACTAT
30 GAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTTTTAAATGGTAGCAATCAAAAGAACTACTTGGCCTGGTACC
AGCAGAAACCAGGACAGTCTCCTAACTTCTGGTATACTTTGCATCCACTAGGGATTCTGGGGTC
CCTGATCGCTTCATAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTTACCATCAGCAGTGTGCAGG
CTGAAGACCTGGCAGATTACTTCTGTCTGCAACATTTTGGCACTCCTCCGACGTTCCGGTGGAGG
CACCAAACTGGAAATCAAACGG

SEQ ID № 105

CAGGTGCAGCTGAAGGAGTCAGGTCCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACAGAGCCTGTCCATCA
CATGCACCGTCTCAGGGTTCTCATTAACCGCCTATGGTGTAAACTGGGTTCGCCAGCCTCCAGG
AAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAATGATATGGGATGATGGAAGCACAGACTATAATTCAGCTCTC
AAATCCAGACTGAGCATCAGTAAGGACAACCTCCAAGAGCCAAGTTTTCTTAAAAATGAACAGTCT
40 GCAAACTGATGACACAGCCAGGTACTACTGTGCCAGAGAAGGGGACGTAGCCTTTGACTACTGG
GGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGG
CACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT
TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCC
CGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAG
45 CTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG
AAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCT
GGGGGGACCGTCACTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC
CCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG
TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC
50 ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAAGG
GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCA
GGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAG
CAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTT
55 CTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGC
TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTA
AA

SEQ ID № 106

GACATTGTGATGACACAGTCTCCCTCCTCCCTGGCTGTGTCACTAGGACAGAAGGTCACTAT
60 GAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTTTTAAATGGTAGCAATCAAAAGAACTACTTGGCCTGGTACC

AGCAGAAACCAGGACAGTCTCCTAAACTTCTGGTATACTTTGCATCCACTAGGGATTCTGGGGTCCCTGATCGCTTCATAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTTACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGACCTGGCAGATTACTTCTGTCTGCAACATTTTGGCACTCCTCCGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAACTGGAATCAAACGGACCGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATG

5 AGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTACCCATCAGGGCCTGAGTTCGCCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

SEQ ID № 107

CTCCAGCCAGGGGCTGAGGTCCCGGTGGTGTGGGCCCAGGAGGGGGCTCCTGCCCAGCTCCCTGCAGCCCCACAATCCCCCTCCAGGATCTCAGCCTTCTGCGAAGAGCAGGGGTCACTTGGCAGCATCAGCCAGACAGTGGCCCCGCCGCTGCCGCCCGCCGATCCCCCTGGCCCCCGGCCCTCACCCGGCGGCGCCCTCCTCCTGGGGGCCAGGCCCGCCGCTACACGGTGCTGAGCGTGGGTCCCGGAGGCCTGCGCAGCGGGAGGCTGCCCTGCAGCCCCGCGTCCAGCTGGATGAGCGCGGCCGGCAGCGCGGGGACTTCTCGCTATGGCTGCGCCCAGCCCCGGCGCGCGGACGCCGGCGAGTACCGCGCCGCGGTGCACCTCAGGGACCGCGCCCTCTCCTGCCGCCTCCGTCTGCGCCTGGGCCAGGCCTCGATGACTGCCAGCCCCCAGGATCTCTCAGAGCCTCCGACTGGGTCAATTTGAACTGCTCCTTCAGCCGCCCTGACCGCCCAGCCTCTGTGCATTGGTTCGGGAACCGGGGCCAGGGCCGAGTCCCTGTCCGGGAGTCCCCCATCACCACTTAGCGGAAAGCTTCTCTTCTGCCCCAA

20 GTCAGCCCCATGGACTCTGGGCCCTGGGGCTGCATCCTCACCTACAGAGATGGCTTCAACGTCTCCATCATGTATAACCTCACTGTTCTGGGTCTGGAGCCCCCACTCCCTTGACAGTGTACGCTGGA

25 GCAGGTTCCAGGGTGGGGCTGCCCTGCCGCTGCCTGCTGGTGTGGGGACCCGGTCTTTCCTC

ACTGCCAAGTGGACTCCTCCTGGGGGAGGCCCTGACCTCCTGGTGGTGGAGACAATGGCGAC

30 TTTACCCCTTCGACTAGAGGATGTGAGCCAGGCCAGGCTGGGACCTACACCTGCCATATCCATCTGCAGGAACAGCAGCTCAATGCCACTGTCACATTGGCAATCATCACAGTGA

35 TCCCAAATCCTTTGGGTCACCTGGATCCCTGGGGAAGCTGCTTTGTGAGGTGACTCCAGTATCTGGACAAGAACGCTTTGTGTGGAGCTCTCTGGACACCCCATCCAGAGGAGTTTCTCAGGACCTTGGCTGGAGGCACAGGAGGCCAGCTCCTTTCCAGCCTTGGCAATGCCAGCTGTACCAGGGGGAGAGGCTTCTTGGAGCAGTGTACTTCA

40 CAGAGCTGTCTAGCCCCACACCACCATCATCACCAT

SEQ ID № 108

CCCCAGCCAGGGGCTGAGATCTCGGTGGTGTGGGCCCAGGAGGGGGCTCCTGCCCAGCTCCCTGCAGCCCCACAATCCCCCTCCAGGATCTCAGCCTTCTGCGAAGAGCAGGGGTCACTTGGCAGCATCAACCAGACAGTGGCCCCGCCGCTCCCGCCCCCGGCCACCCCCCGGCCCGGCCCATCGCCCCGGCGGCCCTACTCTTGGGGGCCAGGCCCGCCGCTACACAGTGTGAGCGTGGGTCCCTGGAGGCCTGCGCAGCGGGAGGCTGCCCTGCAGCCCCCGCGTCCAGCTGGATGAGCGCGGCCGGCAGCGCGGGGACTTCTCGCTGTGGCTGCGCCCAGCCCGGCGCGCGGACGCCGGCGAGTACCGCGCCACGGTGCACCTCAGGGACCGCGCCCTCTCCTGCCGCCTTCGTCTGCGCGTGGGCCAGGCCTCGATGACTGCCAGCCCCCAGGGTCTCTCAGGACCTCTGACTGGGTCAATTTGAAC

40 TGCTCCTTCAGCCGCCCTGACCGCCCAGCCTCTGTGCATTGGTTCGGGAGCCGTGGCCAGGGCCGAGTCCCTGTCCAGGGGTCCCCCATCACCACTTAGCGGAAAGCTTCTCTTCTGCCCCATGTCGGCCCCATGGACTCTGGGGCTCTGGGGCTGCATCCTCACCTACAGAGATGGCTTCAATGTCTCATCATGTATAACCTCACTGTTCTGGGTCTGGAGCCCGCACTCCCTTGACAGTGTACGCTGGAGCAGGTTCCAGGGTGGAGCTGCCCTGCCGCTGCCTCCTGCTGTGGGGACCCAGTCTTTCCTT

45 ACTGCCAAGTGGGCTCCTCCTGGGGGAGGCCCTGACCTCCTGGTGGTGGAGACAATGGCGAC

TTTACCCCTTCGACTAGAGGATGTAAGCCAGGCCAGGCTGGGACCTACATCTGCCATATCCGCTCTACAGGGACAGCAGCTCAATGCCACTGTCACATTGGCAATCATCACAGTGA

50 TCCCAAATCCTTTGGGTCACCTGGCTCCCTGGGGAAGCTGCTTTGTGAGGTGACTCCAGCATCTGGACAAGAACACTTTGTGTGGAGCCCCCTGAACACCCCATCCAGAGGAGTTTCTCAGGACCATGGCTGGAGGCCCA

55 GGAAGCCCAGCTCCTTTCCAGCCTTGGCAATGCCAGCTGCACCAGGGGGAGAGGCTTCTTGGAGCAGTATACTTCA

60 CAGAACTGTCTAGCCCCACACCACCATCATCACCAT

SEQ ID № 109

CCCCAGCCAGGGGCTGAGATCTCGGTGGTGTGGGCCCAGGAGGGGGCTCCTGCCCAGCTCCCTGCAGCCCCACAATCCCCCTCCAGGATCTCAGCCTTCTGCGAAGAGCAGGGGTCACTTGGCAGCATCAACCAGACAGTGGCCCCGCCGCTCCCGCCCCCGGCCACCCCCCGGCCCGGCCCATCGCCCCGGCGGCCCTACTCTTGGGGGCCAGGCCCGCCGCTACACAGTGTGAGCGTGGGTCCCTGGAGGCCTGCGCAGCGGGAGGCTGCCCTGCAGCCCCCGCGTCCAGCTGGATGAGCGCGGCCGGCAGCGCGGGGACTTCTCGCTGTGGCTGCGCCCAGCCCCGGCGCGCGGACGCCGGCGAGTACCGCGCCACGGTGCACCTCAGGGACCGCGCCCTCTCCTGCCGCCTTCGTCTGCGCGTGGGCCAGGCCTCGATGACTGCCAGCCCCCAGGGTCTCTCAGGACCTCTGACTGGGTCAATTTGAAC

TGCTCCTTCAGCCGCCCTGACCGCCCAGCCTCTGTGCATTGGTTCCGGAGCCGTGGCCAGGGC
 CAAGTCCCTGTCCAGGAGTCCCCCATCACCACTTAGCGGAAAGCTTCCTCTTCCTGCCCATG
 TCGGCCCCATGGACTCTGGGCTCTGGGGCTGCATCCTCACCTACAGAGATGGCTTCAATGTCTC
 CATCATGTATAACCTCACTGTTCTGGGTCTGGAGCCCACTCCCTTGACAGTGTACGCTGGAG
 5 CAGGTTCCAGGGTGGAGCTGCCCTGCCGCCTGCCTCCTGCTGTGGGGACCCAGTCTTTCCTTAC
 TGCCAAGTGGGCTCCTCCTGGGGGAGGCCCTGACCTCCTGGTGGTTGGAGACAATGGCAACTT
 TACCCTTCGACTAGAGGATGTAAGCCAGGCCAGGCTGGGACCTACATCTGCCATATCCGTCTA
 CAGGGACAGCAGCTCAATGCCACTGTCACATTGGCAATCATCACAGTGAATCCCAATCCTTTGG
 GTCACCTGGCTCCCTGGGGAAGCTGCTTTGTGAGGTGACTCCAGCATCTGGACAAGAAGCGTTT
 10 GTGTGGAGCCCCCTGAACACCCCATCCCAGAGGAGTTTCTCAGGACCGTGGCTGGAGGCCAG
 GAAGCCCAGCTCCTTTCCAGCCTTGGAATGCCAGCTGCACCAGGGGGAGAGGCTTCTTGA
 GCAGCAGTATACTTCACAGAACTGTCTAGCCACACCACCATCATCACCAT
 SEQ ID № 110
 ATGGGCTGGAGCTGCATCATCCTGTTCTGGTGGCCACCGCTACCGGAGTGCACAGC
 15 SEQ ID № 111
 ATGGAATCACAGACCCAGGTCCTCATGTTTCTTCTGCTCTGGGTATCTGGTGCCTGTGCA
 SEQ ID № 112
 ATGCCGCTGC TGCTACTGCT GCCCCTGCTG TGGGCAGGGG CGCTAGCT

20 ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> ГЛАКСОСМІТКЛАЙН ІНТЕЛЛЕКТУАЛ ПРОПЕРТІ ДИВЕЛОПМЕНТ ЛІМІТЕД

25 <120> Анти-LAG-3 зв'язуючі білки

<130> PB65397P

<160> 112

30 <170> Програмне забезпечення PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 17

<212> білок

35 <213> штучна послідовність

<220>

<223> H5L7, CDRL1 (визначення за системою нумерації Kabat)

40 <400> 1

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Pro Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

45

Ala

50 <210> 2

<211> 7

<212> білок

<213> мишачий

55 <400> 2

Phe Ala Ser Thr Arg Asp Ser

1 5

60

<210> 3

<211> 9

<212> білок

65

<213> мишачий

<400> 3

Leu Gln His Phe Gly Thr Pro Pro Thr
 1 5

5

<210> 4
 <211> 114
 <212> білок
 <213> штучна послідовність

10

<220>
 <223> H5L7, VL

15

<400> 4

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

20

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Pro
 20 25 30

25

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

30

Ala Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Asp Ser Gly Val
 50 55 60

35

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80

40

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
 85 90 95

45

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

45

Lys Arg

50

<210> 5
 <211> 220
 <212> білок
 <213> штучна послідовність

55

<220>
 <223> H5L7, легколанцюговий гуманізований конструкт

<400> 5

60

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

65

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Pro
 20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

	35	40	45
5	Ala Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Asp Ser Gly Val		
	50	55	60
10	Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr		
	65	70	75
	Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln		
	85	90	95
15	His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile		
	100	105	110
20	Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp		
	115	120	125
25	Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn		
	130	135	140
30	Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu		
	145	150	155
	Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp		
	165	170	175
35	Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr		
	180	185	190
40	Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser		
	195	200	205
45	Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
	210	215	220
50	<210> 6		
	<211> 5		
	<212> білок		
	<213> мишачий		
	<400> 6		
55	Ala Tyr Gly Val Asn		
	1	5	
60	<210> 7		
	<211> 16		
	<212> білок		
	<213> штучна послідовність		
65	<220>		
	<223> H5L7, CDRH2 (визначення за системою нумерації Kabat)		
	<400> 7		

Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asp Ser Ala Leu Lys Ser
1 5 10 15

5

<210> 8
<211> 8
<212> білок
<213> мишачий

10

<400> 8

Glu Gly Asp Val Ala Phe Asp Tyr
1 5

15

<210> 9
<211> 116
<212> білок
<213> штучна послідовність

20

<220>
<223> H5L7, VH

25

<400> 9

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

30

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

35

Gly Val Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

40

Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asp Ser Ala Leu Lys
50 55 60

45

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

50

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

55

Arg Glu Gly Asp Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

55

Thr Val Ser Ser
115

60

<210> 10
<211> 446
<212> білок
<213> штучна послідовність

65

<220>
<223> H5L7, важколанцюговий гуманізований конструкт

<400> 10

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

5 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300
 10 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320
 15 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335
 20 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350
 25 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380
 30 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400
 35 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415
 40 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430
 45 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445
 <210> 11
 <211> 220
 <212> білок
 50 <213> штучна послідовність
 <220>
 <223> H1L7, легколанцюговий гуманізований конструкт
 55 <400> 11
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 60 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Pro
 20 25 30
 65 Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Asp Ser Gly Val
50 55 60

5 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

10 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
85 90 95

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

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

20 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

25 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

30 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

35 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

40 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

45 <210> 12
<211> 446
<212> білок
<213> штучна послідовність

50 <220>
<223> H1L7, важколанцюговий гуманізований конструктор

<400> 12

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

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

Gly Val Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

65

Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
 50 55 60

5 Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80

10 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

15 Arg Glu Gly Asp Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125

20 Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 130 135 140

25 Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 145 150 155 160

30 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
 165 170 175

35 Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
 180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
 195 200 205

40 Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
 210 215 220

45 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240

50 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255

55 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285

60 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300

65 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335
 5
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350
 10
 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365
 15
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380
 20
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415
 25
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430
 30
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445
 35
 <210> 13
 <211> 220
 <212> білок
 <213> штучна послідовність
 40
 <220>
 <223> J7L7, легколанцюговий гуманізований конструкт
 <400> 13
 45
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 50
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Pro
 20 25 30
 Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 35 40 45
 55
 Ala Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Asp Ser Gly Val
 50 55 60
 60
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 65
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
 85 90 95

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

5 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 115 120 125

10 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130 135 140

15 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 165 170 175

20 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 180 185 190

25 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 195 200 205

30 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220

<210> 14
 <211> 446
 35 <212> білок
 <213> штучна послідовність

<220>
 <223> J7L7, важколанцюговий гуманізований конструктор
 40

<400> 14

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

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

50 Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

55 Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
 50 55 60

60 Ser Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met
 65 70 75 80

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

65 Arg Glu Gly Asp Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

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

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

5 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

10 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

15 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

20 <210> 15
<211> 220
<212> білок
<213> штучна послідовність

25 <220>
<223> H4L7, легколанцюговий гуманізований конструкт

30 <400> 15

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

35 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Pro
20 25 30

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

40 Ala Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Asp Ser Gly Val
50 55 60

45 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

50 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
85 90 95

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

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

60 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

65 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

145 150 155 160

5 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 165 170 175

10 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 180 185 190

15 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 195 200 205

20 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220

25 <210> 16
 <211> 446
 <212> білок
 <213> штучна послідовність

30 <220>
 <223> H4L7, важколанцюговий гуманізований конструкт
 <400> 16

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

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

45 Gly Val Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45

50 Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
 50 55 60

55 Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
 65 70 75 80

60 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

65 Arg Glu Gly Asp Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

70 Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125

75 Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 130 135 140

80 Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 145 150 155 160

5 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
 165 170 175

 10 Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
 180 185 190

 15 Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
 195 200 205

 20 Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
 210 215 220

 25 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240

 30 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255

 35 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270

 40 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285

 45 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300

 50 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320

 55 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335

 60 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350

 65 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365

 70 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380

 75 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400

 80 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415

 85 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

5 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

10 <210> 17
<211> 220
<212> білок
<213> штучна послідовність

15 <220>
<223> J11L7, легколанцюговий гуманізований конструкт
<400> 17

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

25 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Pro
20 25 30

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

35 Ala Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Asp Ser Gly Val
50 55 60

40 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

45 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
85 90 95

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

55 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

60 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

65 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

60 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

65 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

65 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220
 5
 <210> 18
 <211> 446
 <212> білок
 10 <213> штучна послідовність
 <220>
 <223> J11L7, важколанцюговий гуманізований конструкт
 15 <400> 18
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 20 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ala Tyr
 20 25 30
 25 Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 30 Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asp Ser Ala Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met
 65 70 75 80
 35 Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 40 Arg Glu Gly Asp Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 45 Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125
 50 Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 130 135 140
 Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 145 150 155 160
 55 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
 165 170 175
 60 Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
 180 185 190
 65 Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
 195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
 210 215 220
 5
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240
 10
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255
 15
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270
 20
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300
 25
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320
 30
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335
 35
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350
 40
 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380
 45
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400
 50
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415
 55
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430
 60
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445
 65
 <210> 19
 <211> 220
 <212> білок
 <213> штучна послідовність
 <220>

<223> H2L7, легколанцюговий гуманізований конструкт

<400> 19

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

10 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Pro
20 25 30

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

Ala Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Asp Ser Gly Val
50 55 60

20 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

25 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
85 90 95

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

35 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

40 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

45 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

50 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

55 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

60 <210> 20
<211> 446

<212> білок

<213> штучна послідовність

65

<220>

<223> H2L7, важколанцюговий гуманізований конструкт

<400> 20

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

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

15 Gly Val Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

20 Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

25 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

30 Arg Glu Gly Asp Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

35 Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

40 Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

45 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

50 Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

55 Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

60 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

65 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

5 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

10 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

15 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

20 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

25 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

30 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

35 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

40 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

45 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

50 <210> 21
<211> 220
<212> білок
<213> штучна послідовність

55 <220>
<223> J13L7, легколанцюговий гуманізований конструкт
<400> 21

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

65 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Pro
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

35 40 45

5 Ala Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Asp Ser Gly Val
50 55 60

10 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
85 90 95

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

20 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

25 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

30 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

35 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

40 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

45 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 22
<211> 446
50 <212> білок
<213> штучна послідовність

<220>
<223> J13L7, важколанцюговий гуманізований конструктор

55 <400> 22

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

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

65 Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

305 310 315 320

5 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335

10 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350

15 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365

20 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380

25 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400

30 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415

35 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430

40 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

45 <210> 23
 <211> 220
 <212> білок
 <213> штучна послідовність

50 <220>
 <223> H7L7, легколанцюговий гуманізований конструкт

55 <400> 23

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

65 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Pro
 20 25 30

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

75 Ala Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Asp Ser Gly Val
 50 55 60

80 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80

85 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
 85 90 95

5 His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 115 120 125
 10 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130 135 140
 15 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 145 150 155 160
 20 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 165 170 175
 25 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 180 185 190
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 195 200 205
 30 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220
 35 <210> 24
 <211> 446
 <212> білок
 <213> штучна послідовність
 40 <220>
 <223> H7L7, важколанцюговий гуманізований конструкт
 <400> 24
 45 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 50 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ala Tyr
 20 25 30
 55 Gly Val Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asp Ser Ala Leu Lys
 50 55 60
 60 Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 65 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

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

5 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380
 10 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400
 15 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415
 20 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445
 25 <210> 25
 <211> 220
 <212> білок
 <213> штучна послідовність
 30 <220>
 <223> J0L7, легколанцюговий гуманізований конструкт
 35 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 40 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Pro
 20 25 30
 45 Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 35 40 45
 50 Ala Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Asp Ser Gly Val
 50 55 60
 55 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 60 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
 85 90 95
 65 His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110
 70 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 115 120 125
 75 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 145 150 155 160
 5
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 165 170 175
 10 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 180 185 190
 15 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 195 200 205
 20 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220
 <210> 26
 <211> 446
 <212> білок
 25 <213> штучна послідовність
 <220>
 <223> J0L7, важколанцюговий гуманізований конструкт
 30 <400> 26
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 35 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ala Tyr
 20 25 30
 40 Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 45 Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met
 65 70 75 80
 50 Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 55 Arg Glu Gly Asp Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 60 Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125
 65 Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 130 135 140

	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
	145 150 155 160
5	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
	165 170 175
10	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
	180 185 190
15	Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
	195 200 205
20	Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
	210 215 220
25	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
	225 230 235 240
30	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
	245 250 255
35	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
	260 265 270
40	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
	275 280 285
45	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
	290 295 300
50	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
	305 310 315 320
55	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
	325 330 335
60	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
	340 345 350
65	Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
	355 360 365
70	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
	370 375 380
75	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
	385 390 395 400
80	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
	405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

5 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

10 <210> 27
<211> 220
<212> білок
<213> штучна послідовність

15 <220>
<223> H0L7, легколанцюговий гуманізований конструктор
<400> 27

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

25 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Pro
20 25 30

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

Ala Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Asp Ser Gly Val
50 55 60

35 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

40 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
85 90 95

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

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

50 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

55 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

60 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

65 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 195 200 205

5 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220

10 <210> 28
 <211> 446
 <212> білок
 <213> штучна послідовність

15 <220>
 <223> H0L7, важколанцюговий гуманізований конструкт
 <400> 28

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

25 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ala Tyr
 20 25 30

Gly Val Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

30 Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
 50 55 60

35 Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80

40 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

45 Arg Glu Gly Asp Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125

50 Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 130 135 140

55 Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 145 150 155 160

60 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
 165 170 175

65 Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
 180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr

	195	200	205
5	Lys Val Asp	Lys Lys Val	Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
	210	215	220
10	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe		
	225	230	235 240
15	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
	245	250	255
20	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
	260	265	270
25	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
	275	280	285
30	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
	290	295	300
35	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
	305	310	315 320
40	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
	325	330	335
45	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
	340	345	350
50	Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val		
	355	360	365
55	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
	370	375	380
60	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
	385	390	395 400
65	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
	405	410	415
70	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		
	420	425	430
75	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
	435	440	445
80	<210> 29		
	<211> 220		
	<212> білок		
	<213> штучна послідовність		

<220>

<223> H1L1, легколанцюговий гуманізований конструкт

5 <400> 29

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

10

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Gly
20 25 30

15

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

20

Ala Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Asp Ser Gly Val
50 55 60

25

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
85 90 95

30

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

35

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

40

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

45

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

50

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

55

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

60

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 30

<211> 446

65

<212> білок

<213> штучна послідовність

<220>

<223> H1L1, важколанцюговий гуманізований конструкт

<400> 30

5

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

10

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

15

Gly Val Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

20

Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

25

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

30

Arg Glu Gly Asp Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

35

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

40

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

45

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

50

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

55

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

60

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

65

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

5 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270

10 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285

15 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300

20 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320

25 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335

30 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350

35 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365

40 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380

45 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400

50 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415

55 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430

60 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

65 <210> 31
 <211> 220
 <212> білок
 <213> штучна послідовність
 <220>
 <223> H5L1, легколанцюговий гуманізований конструктор
 <400> 31
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

70 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Gly
 20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 35 40 45
 5
 Ala Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Asp Ser Gly Val
 50 55 60
 10
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 15
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
 85 90 95
 20
 His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 115 120 125
 25
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130 135 140
 30
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 145 150 155 160
 35
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 165 170 175
 40
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 180 185 190
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 195 200 205
 45
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220
 50
 <210> 32
 <211> 446
 <212> білок
 <213> штучна послідовність
 55
 <220>
 <223> H5L1, важколанцюговий гуманізований конструкт
 <400> 32
 60
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 65
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ala Tyr
 20 25 30

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320
 5
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335
 10
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350
 15
 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365
 20
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400
 25
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415
 30
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430
 35
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445
 <210> 33
 <211> 220
 40 <212> білок
 <213> штучна послідовність
 <220>
 <223> J7L1, легколанцюговий гуманізований конструктор
 45 <400> 33
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 50
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Gly
 20 25 30
 55
 Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 35 40 45
 60
 Ala Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Asp Ser Gly Val
 50 55 60
 65
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
85 90 95

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

10 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

15 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

20 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

25 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

30 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

35 <210> 34
<211> 446
<212> білок
<213> штучна послідовність

<220>
<223> J7L1, важколанцюговий гуманізований конструкт

45 <400> 34

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

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

55 Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

60 Ser Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met
65 70 75 80

65 Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

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

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

5 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

10 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

15

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

20

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

25 <210> 35
<211> 220
<212> білок
<213> штучна послідовність

30 <220>
<223> J11L1, легколанцюговий гуманізований конструкт

<400> 35

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

40 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Gly
20 25 30

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

45

Ala Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Asp Ser Gly Val
50 55 60

50

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

55 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
85 90 95

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

60

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

65

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn

130 135 140

5 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

10 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

15 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

20 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

25 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 36
<211> 446
<212> білок
<213> штучна послідовність

30 <220>
<223> J11L1, важколанцюговий гуманізований конструкт

<400> 36

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

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

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

50 Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asp Ser Ala Leu Lys
50 55 60

55 Ser Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met
65 70 75 80

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

65 Arg Glu Gly Asp Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

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

405 410 415

5 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

10 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

15 <210> 37
<211> 220
<212> білок
<213> штучна послідовність

20 <220>
<223> J13L1, легколанцюговий гуманізований конструкт

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

30 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Gly
20 25 30

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

40 Ala Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Asp Ser Gly Val
50 55 60

45 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

50 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
85 90 95

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

60 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

65 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

70 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

75 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

80 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

5 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 195 200 205

 10 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220

 15 <210> 38
 <211> 446
 <212> білок
 <213> штучна послідовність

 20 <220>
 <223> J13L1, важколанцюговий гуманізований конструкт

 <400> 38

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

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

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

 Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asp Ser Ala Leu Lys
 35 50 55 60

 Ser Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met
 40 65 70 75 80

 Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 45 85 90 95

 Arg Glu Gly Asp Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 50 100 105 110

 Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 55 115 120 125

 Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 60 130 135 140

 Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 65 145 150 155 160

 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
 70 165 170 175

 Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
 75 180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
 195 200 205
 5 Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
 210 215 220
 10 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240
 15 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255
 20 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285
 25 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300
 30 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320
 35 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350
 40 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365
 45 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380
 50 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400
 55 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415
 60 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445
 65 <210> 39
 <211> 220

<212> білок
<213> штучна послідовність

<220>
<223> H7L1, легколанцюговий гуманізований конструкт

<400> 39

5		Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
10	1	5 10 15
		Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Gly
15		20 25 30
		Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
20		35 40 45
		Ala Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Asp Ser Gly Val
25		50 55 60
		Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
30		65 70 75 80
		Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
35		85 90 95
		His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
40		100 105 110
		Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
45		115 120 125
		Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
50		130 135 140
		Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
55		145 150 155 160
		Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
60		165 170 175
		Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
65		180 185 190
		Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
		195 200 205
		Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
		210 215 220
65		<210> 40
		<211> 446
		<212> білок

<213> штучна послідовність

<220>

<223> H7L1, важколанцюговий гуманізований конструкт

5

<400> 40

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

10

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ala Tyr
20 25 30

15

Gly Val Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

20

Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asp Ser Ala Leu Lys
50 55 60

25

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

30

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Gly Asp Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

35

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

40

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

45

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

50

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

55

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

60

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

65

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

5 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

10 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

15 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

20 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

25 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

30 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

35 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

40 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

45 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

50 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 41
<211> 220
55 <212> білок
<213> штучна послідовність

<220>
<223> JOL1, легколанцюговий гуманізований конструкт

60 <400> 41

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

65 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Gly

20 25 30

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

10 Ala Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Asp Ser Gly Val
50 55 60

15 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
85 90 95

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

25 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

30 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

35 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

40 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

45 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

50 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 42
<211> 446
<212> білок
55 <213> штучна послідовність

<220>
<223> J0L1, важколанцюговий гуманізований конструкт

60 <400> 42

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

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

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

290 295 300

5 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

10 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

15 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

20 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

25 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

30 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

35 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

40 <210> 43
<211> 220
<212> білок
<213> штучна послідовність

45 <220>
<223> H0L1, легколанцюговий гуманізований конструктор

<400> 43

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

55 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Gly
20 25 30

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

Ala Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Asp Ser Gly Val
50 55 60

65 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

5 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
 85 90 95
 His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110
 10 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 115 120 125
 15 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130 135 140
 20 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 145 150 155 160
 25 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 165 170 175
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 180 185 190
 30 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 195 200 205
 35 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220
 40 <210> 44
 <211> 446
 <212> білок
 <213> штучна послідовність
 <220>
 45 <223> H0L1, важколанцюговий гуманізований конструкт
 <400> 44
 50 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 55 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ala Tyr
 20 25 30
 Gly Val Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 60 Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
 50 55 60
 65 Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80

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

5 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380
 10 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400
 15 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415
 20 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430
 25 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445
 30 <210> 45
 <211> 106
 <212> білок
 <213> людина
 <400> 45
 35 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15
 40 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 20 25 30
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45
 45 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60
 50 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80
 55 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95
 60 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105
 65 <210> 46
 <211> 330
 <212> білок
 <213> людина
 <400> 46

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

10 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

15 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

20 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

25 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

30 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

35 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

40 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

45 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

50 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

55 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

60 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

65 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

5 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 10 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 15 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 20 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330
 <210> 47
 <211> 116
 <212> білок
 <213> мишачий
 25 <400> 47
 Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 30 Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ala Tyr
 20 25 30
 35 Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45
 40 Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
 65 70 75 80
 45 Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 50 Arg Glu Gly Asp Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
 100 105 110
 55 Thr Val Ser Ser
 115
 60 <210> 48
 <211> 114
 <212> білок
 <213> мишачий
 <400> 48
 65 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly
 1 5 10 15

Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Gly
 20 25 30
 5
 Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 10
 Ser Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Asp Ser Gly Val
 50 55 60
 15
 Pro Asp Arg Phe Ile Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 20
 Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Leu Gln
 85 90 95
 His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110
 25
 Lys Arg
 30
 <210> 49
 <211> 446
 <212> білок
 <213> штучна послідовність
 35
 <220>
 <223> IMP731, важколанцюгова послідовність
 <400> 49
 40
 Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 45
 Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ala Tyr
 20 25 30
 50
 Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45
 Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
 50 55 60
 55
 Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
 65 70 75 80
 60
 Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 65
 Arg Glu Gly Asp Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
 100 105 110

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

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400
 5
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415
 10
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430
 15
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445
 <210> 50
 <211> 220
 20 <212> білок
 <213> штучна послідовність
 <220>
 <223> IMP731, легколанцюгова послідовність
 25
 <400> 50
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly
 1 5 10 15
 30
 Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Gly
 20 25 30
 35
 Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 40
 Ser Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Asp Ser Gly Val
 50 55 60
 45
 Pro Asp Arg Phe Ile Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 50
 Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Leu Gln
 85 90 95
 55
 His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110
 60
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 115 120 125
 65
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130 135 140
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

5 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

10 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

15 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 51
<211> 417
<212> білок
20 <213> штучна послідовність

<220>
<223> послідовність рекомбінантного людського білка LAG-3-ECD-His6

25 <400> 51

Leu Gln Pro Gly Ala Glu Val Pro Val Val Trp Ala Gln Glu Gly Ala
1 5 10 15

30 Pro Ala Gln Leu Pro Cys Ser Pro Thr Ile Pro Leu Gln Asp Leu Ser
20 25 30

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

40 Pro Pro Ala Ala Ala Pro Gly His Pro Leu Ala Pro Gly Pro His Pro
50 55 60

45 Ala Ala Pro Ser Ser Trp Gly Pro Arg Pro Arg Arg Tyr Thr Val Leu
65 70 75 80

Ser Val Gly Pro Gly Gly Leu Arg Ser Gly Arg Leu Pro Leu Gln Pro
85 90 95

50 Arg Val Gln Leu Asp Glu Arg Gly Arg Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu
100 105 110

55 Trp Leu Arg Pro Ala Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Tyr Arg Ala Ala
115 120 125

60 Val His Leu Arg Asp Arg Ala Leu Ser Cys Arg Leu Arg Leu Arg Leu
130 135 140

Gly Gln Ala Ser Met Thr Ala Ser Pro Pro Gly Ser Leu Arg Ala Ser
145 150 155 160

65 Asp Trp Val Ile Leu Asn Cys Ser Phe Ser Arg Pro Asp Arg Pro Ala

	165	170	175
5	Ser Val His Trp Phe Arg Asn Arg Gly Gln Gly Arg Val Pro Val Arg		
	180	185	190
10	Glu Ser Pro His His His Leu Ala Glu Ser Phe Leu Phe Leu Pro Gln		
	195	200	205
15	Val Ser Pro Met Asp Ser Gly Pro Trp Gly Cys Ile Leu Thr Tyr Arg		
	210	215	220
20	Asp Gly Phe Asn Val Ser Ile Met Tyr Asn Leu Thr Val Leu Gly Leu		
	225	230	235
25	Glu Pro Pro Thr Pro Leu Thr Val Tyr Ala Gly Ala Gly Ser Arg Val		
	245	250	255
30	Gly Leu Pro Cys Arg Leu Pro Ala Gly Val Gly Thr Arg Ser Phe Leu		
	260	265	270
35	Thr Ala Lys Trp Thr Pro Pro Gly Gly Gly Pro Asp Leu Leu Val Thr		
	275	280	285
40	Gly Asp Asn Gly Asp Phe Thr Leu Arg Leu Glu Asp Val Ser Gln Ala		
	290	295	300
45	Gln Ala Gly Thr Tyr Thr Cys His Ile His Leu Gln Glu Gln Leu		
	305	310	315
50	Asn Ala Thr Val Thr Leu Ala Ile Ile Thr Val Thr Pro Lys Ser Phe		
	325	330	335
55	Gly Ser Pro Gly Ser Leu Gly Lys Leu Leu Cys Glu Val Thr Pro Val		
	340	345	350
60	Ser Gly Gln Glu Arg Phe Val Trp Ser Ser Leu Asp Thr Pro Ser Gln		
	355	360	365
65	Arg Ser Phe Ser Gly Pro Trp Leu Glu Ala Gln Glu Ala Gln Leu Leu		
	370	375	380
70	Ser Gln Pro Trp Gln Cys Gln Leu Tyr Gln Gly Glu Arg Leu Leu Gly		
	385	390	395
75	Ala Ala Val Tyr Phe Thr Glu Leu Ser Ser Pro His His His His His		
	405	410	415
80	His		

<210> 52
 <211> 417
 <212> білок
 <213> штучна послідовність

5

<220>
 <223> послідовність рекомбінантного білка LAG-3 ECD-His6 макаки-крабоїда

<400> 52

10

Pro Gln Pro Gly Ala Glu Ile Ser Val Val Trp Ala Gln Glu Gly Ala
 1 5 10 15

15

Pro Ala Gln Leu Pro Cys Ser Pro Thr Ile Pro Leu Gln Asp Leu Ser
 20 25 30

20

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

25

Pro Pro Ala Pro Ala Pro Gly His Pro Pro Ala Pro Gly His Arg Pro
 50 55 60

Ala Ala Pro Tyr Ser Trp Gly Pro Arg Pro Arg Arg Tyr Thr Val Leu
 65 70 75 80

30

Ser Val Gly Pro Gly Gly Leu Arg Ser Gly Arg Leu Pro Leu Gln Pro
 85 90 95

35

Arg Val Gln Leu Asp Glu Arg Gly Arg Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 100 105 110

40

Trp Leu Arg Pro Ala Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Tyr Arg Ala Thr
 115 120 125

45

Val His Leu Arg Asp Arg Ala Leu Ser Cys Arg Leu Arg Leu Arg Val
 130 135 140

Gly Gln Ala Ser Met Thr Ala Ser Pro Pro Gly Ser Leu Arg Thr Ser
 145 150 155 160

50

Asp Trp Val Ile Leu Asn Cys Ser Phe Ser Arg Pro Asp Arg Pro Ala
 165 170 175

55

Ser Val His Trp Phe Arg Ser Arg Gly Gln Gly Arg Val Pro Val Gln
 180 185 190

60

Gly Ser Pro His His His Leu Ala Glu Ser Phe Leu Phe Leu Pro His
 195 200 205

Val Gly Pro Met Asp Ser Gly Leu Trp Gly Cys Ile Leu Thr Tyr Arg
 210 215 220

65

Asp Gly Phe Asn Val Ser Ile Met Tyr Asn Leu Thr Val Leu Gly Leu

225 230 235 240

5 Glu Pro Ala Thr Pro Leu Thr Val Tyr Ala Gly Ala Gly Ser Arg Val
 245 250 255

10 Glu Leu Pro Cys Arg Leu Pro Pro Ala Val Gly Thr Gln Ser Phe Leu
 260 265 270

15 Thr Ala Lys Trp Ala Pro Pro Gly Gly Gly Pro Asp Leu Leu Val Ala
 275 280 285

20 Gly Asp Asn Gly Asp Phe Thr Leu Arg Leu Glu Asp Val Ser Gln Ala
 290 295 300

25 Gln Ala Gly Thr Tyr Ile Cys His Ile Arg Leu Gln Gly Gln Gln Leu
 305 310 315 320

30 Asn Ala Thr Val Thr Leu Ala Ile Ile Thr Val Thr Pro Lys Ser Phe
 325 330 335

35 Gly Ser Pro Gly Ser Leu Gly Lys Leu Leu Cys Glu Val Thr Pro Ala
 340 345 350

40 Ser Gly Gln Glu His Phe Val Trp Ser Pro Leu Asn Thr Pro Ser Gln
 355 360 365

45 Arg Ser Phe Ser Gly Pro Trp Leu Glu Ala Gln Glu Ala Gln Leu Leu
 370 375 380

50 Ser Gln Pro Trp Gln Cys Gln Leu His Gln Gly Glu Arg Leu Leu Gly
 385 390 395 400

55 Ala Ala Val Tyr Phe Thr Glu Leu Ser Ser Pro His His His His His
 405 410 415

60 His

65 <210> 53
 <211> 417
 <212> білок
 <213> штучна послідовність

 <220>
 <223> послідовність рекомбінантного білка LAG-3 ECD-His6 бабуїна

 <400> 53

 Pro Gln Pro Gly Ala Glu Ile Ser Val Val Trp Ala Gln Glu Gly Ala
 1 5 10 15

 Pro Ala Gln Leu Pro Cys Ser Pro Thr Ile Pro Leu Gln Asp Leu Ser
 20 25 30

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

290 295 300

5 Gln Ala Gly Thr Tyr Ile Cys His Ile Arg Leu Gln Gly Gln Gln Leu
305 310 315 320

10 Asn Ala Thr Val Thr Leu Ala Ile Ile Thr Val Thr Pro Lys Ser Phe
325 330 335

15 Gly Ser Pro Gly Ser Leu Gly Lys Leu Leu Cys Glu Val Thr Pro Ala
340 345 350

20 Ser Gly Gln Glu Arg Phe Val Trp Ser Pro Leu Asn Thr Pro Ser Gln
355 360 365

25 Arg Ser Phe Ser Gly Pro Trp Leu Glu Ala Gln Glu Ala Gln Leu Leu
370 375 380

30 Ser Gln Pro Trp Gln Cys Gln Leu His Gln Gly Glu Arg Leu Leu Gly
385 390 395 400

Ala Ala Val Tyr Phe Thr Glu Leu Ser Ser Pro His His His His His
405 410 415

His

35 <210> 54
<211> 19
<212> білок
<213> мишачий

40 <400> 54

45 Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser

50 <210> 55
<211> 20
<212> білок
<213> мишачий

55 <400> 55

60 Met Glu Ser Gln Thr Gln Val Leu Met Phe Leu Leu Leu Trp Val Ser
1 5 10 15

Gly Ala Cys Ala
20

65 <210> 56
<211> 16

<212> білок
 <213> людина

 <400> 56
 5 Met Pro Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Trp Ala Gly Ala Leu Ala
 1 5 10 15

 10 <210> 57
 <211> 51
 <212> ДНК
 <213> штучна послідовність

 15 <220>
 <223> H5L7, CDRL1 (визначення за системою нумерації Kabat)

 <400> 57
 20 aagagcagcc agagcctgct gaacccagc aaccagaaga actacctggcc 51

 <210> 58
 <211> 21
 <212> ДНК
 25 <213> мишачий

 <400> 58
 ttcgcctcta ccagggtattcc 21

 30 <210> 59
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> мишачий
 35 <400> 59
 ctgcagcact tcggcacccc tccact 27

 40 <210> 60
 <211> 342
 <212> ДНК
 <213> штучна послідовність

 45 <220>
 <223> H5L7, VL

 <400> 60
 50 gacatccaga tgaccagag cccctctagc ctacgcgcca gcgtgggcga cagggtgacc 60
 atcacctgca agagcagcca gacctgctg aacccagca accagaagaa ctacctggcc 120
 tggtagcagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg 180
 55 gattccggcg tcccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cactactgacc 240
 atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc 300
 cctccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gt 342
 60

 <210> 61
 <211> 660
 <212> ДНК
 65 <213> штучна послідовність

 <220>

<223> H5L7, легколанцюговий гуманізований конструкт

<400> 61

5 gacatccaga tgacccagag cccctctagc ctcagcgcca gcgtgggcga cagggtgacc 60
atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aaccccagca accagaagaa ctacctggcc 120
tggtaccagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctactcg cctaccagg 180
10 gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc 240
atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc 300
cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacggtggc cgccccagc 360
15 gtgtcatct tccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt 420
ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caatgccctg 480
20 cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540
ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt 600
25 gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc 660

<210> 62

<211> 15

<212> ДНК

30 <213> мишачий

<400> 62

gcctacggcg tcaac

15

35

<210> 63

<211> 48

<212> ДНК

<213> штучна послідовність

40

<220>

<223> H5L7, CDRH2 (визначення за системою нумерації Kabat)

<400> 63

45 atgatctggg acgacggcag caccgactac gacagcggcc tgaagagc 48

<210> 64

<211> 24

50 <212> ДНК

<213> мишачий

<400> 64

gagggcgacg tggccttcga ttac

24

55

<210> 65

<211> 348

<212> ДНК

60 <213> штучна послідовність

<220>

<223> H5L7, VH

65 <400> 65

caggtgcagc tccaggagag cggccccggc ctggtgaagc ctacgagac cctgagcctg 60

acctgcaccg tgagcggctt ctccctgacc gcctacggcg tcaactggat caggcagccc 120
cccggcaaag gcctggagtg gattgggatg atctgggacg acggcagcac cgactacgac 180
5 agcgccctga agagcagggg gaccatcagc gtggacacca gcaagaacca gttcagcctg 240
aagctgagca gcgtgactgc cgccgacacc gccgtctatt actgcgccag ggagggcgac 300
gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtaccg tgtccagc 348
10
<210> 66
<211> 1338
<212> ДНК
15 <213> штучна послідовність
<220>
<223> H5L7, важколанцюговий гуманізований конструкт
20 <400> 66
caggtgcagc tccaggagag cgccccggc ctggtgaagc ctacgagac cctgagcctg 60
acctgcaccg tgagcggctt ctccctgacc gcctacggcg tcaactggat caggcagccc 120
25 cccggcaaag gcctggagtg gattgggatg atctgggacg acggcagcac cgactacgac 180
agcgccctga agagcagggg gaccatcagc gtggacacca gcaagaacca gttcagcctg 240
aagctgagca gcgtgactgc cgccgacacc gccgtctatt actgcgccag ggagggcgac 300
30 gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtaccg tgtccagcg cagcaccaag 360
ggccccagcg tgttccccct ggccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc 420
35 ctgggctgcc tggtaagga ctactcccc gaaccgggta ccgtgtctg gaacagcggg 480
gccctgacca gcggcgctga cacctcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540
ctgagcagcg tggtagcctg gccagcagc agcctgggca cccagaccta catctgtaac 600
40 gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggt gacaagaagg tggagccaa gagctgtgac 660
aagaccaca cctgccccct ctgcctgcc ccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc 720
45 ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt 780
gtggtggtgg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactgga cgtggacggc 840
gtggagggtc acaatgcaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg 900
50 gtggtgtccg tgtgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtg 960
aaggtgtcca acaaggccct gcctgcccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc 1020
55 cagcccagag agccccaggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac 1080
caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctaccca gcgacatgc cgtggagtgg 1140
gagagcaacg gccagcccc gaacaactac aagaccacc cccctgtgct ggacagcgat 1200
60 ggcagcttct tctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac 1260
gtgttcagct gctccgtgat gcacagggcc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg 1320
65 agcctgtccc ctggcaag 1338

<210> 67
 <211> 660
 <212> ДНК
 <213> штучна послідовність

5

<220>
 <223> H1L7, легколанцюговий гуманізований конструкт

<400> 67
 10 gacatccaga tgacccagag cccctctagc ctcagcgcca gcgtagggcga cagggtgacc 60
 atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aacccagca accagaagaa ctacctggcc 120
 tggtagcagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctactgc ctctaccagg 180
 15 gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cactgacc 240
 atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc 300
 20 cctccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacggtggc cgcccccagc 360
 gtgttcattt tccccccag cgtagagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt 420
 ctgctgaaca atttctacc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caatgccctg 480
 25 cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540
 ctgagcagca cctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt 600
 30 gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gctcaaccg gggcgagtgc 660

<210> 68
 <211> 1338
 <212> ДНК
 <213> штучна послідовність

35

<220>
 <223> H1L7, важколанцюговий гуманізований конструкт

40

<400> 68
 caggtgcagc tccaggagag cggccccggc ctggtgaagc ctacgcagac cctgagcctg 60
 acctgcaccg tagcgggctt ctccctgacc gcctacggcg tcaactggat caggcagccc 120
 45 cccggcaaag gcctggagtg gattgggatg atctgggacg acggcagcac cgactacaac 180
 agcgccctga agagcagggt gaccatcagc gtggacacca gcaagaacca gttcagcctg 240
 50 aagctgagca gcgtagctgc cgccgacacc gccgtctatt actgcgccag ggagggcgac 300
 gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtaccg tgtccagcgc cagcaccaag 360
 ggccccagcg tgttccccct ggcccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc 420
 55 ctgggctgcc tggtaagga ctactcccc gaaccgggtga ccgtgtcctg gaacagcgga 480
 gccctgacca gcggcgtagc cacctcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540
 60 ctgagcagcg tggtagcctg gccagcagc agcctgggca ccagaccta catctgtaac 600
 gtgaaccaca agccagcaa caccaagggt gacaagaagg tggagccaa gagctgtgac 660
 aagaccaca cctgccccct ctgcctgcc ccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc 720
 65 ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt 780

gtggtggtgg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc 840

gtggaggtgc acaatgccaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg 900

5 gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt 960

aaggtgtcca acaagggcct gcctgcccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc 1020

10 cagcccagag agccccaggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac 1080

cagggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140

gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc cccctgtgct ggacagcgat 1200

15 ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac 1260

gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacaccca gaagagcctg 1320

agcctgtccc ctggcaag 1338

20

<210> 69
<211> 660
<212> ДНК
25 <213> штучна послідовність

<220>
<223> J7L7, легколанцюговий гуманізований конструкт

30 <400> 69

gacatccaga tgaccagag cccctctagc ctacgcgcca gcgtgggcca cagggtgacc 60

atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aaccccagca accagaagaa ctacctggcc 120

35 tggtagcagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctactcgc ctctaccagg 180

gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cactactgacc 240

atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca ctccggcacc 300

40 cctcccaact ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacggtggc cgccccagc 360

gtgttcactt tccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt 420

45 ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caatgccctg 480

cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540

ctgagcagca cctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt 600

50 gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttaaccg gggcgagtgc 660

<210> 70
55 <211> 1338
<212> ДНК
<213> штучна послідовність

<220>
60 <223> J7L7, важколанцюговий гуманізований конструкт

<400> 70

cagggtgacg tcgtgcagag cggggccgaa gtcaagaaac ccggcagctc cgtgaagggtg 60

65 agctgcaagg ccagcggctt ctctctact gcctacggcg tgaactgggt gaggcaggct 120

cccgccagg gcctggagtg gatgggcatg atctgggacg acggcagcac cgactacaac 180

agcgccctga agagcagggg gaccatcacc gccgacaaga gcaccagcac cgcctacatg 240
 gaactgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag ggagggcgac 300
 5 gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtaccg tgtccagcgc cagcaccaag 360
 ggccccagcg tgttccccct ggccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc 420
 10 ctgggctgcc tggtaagga ctactcccc gaaccggtga ccgtgtcctg gaacagcgga 480
 gccctgacca gcggcgtgca cacctcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540
 ctgagcagcg tggtagcctg gccagcagc agcctgggca cccagaccta catctgtaac 600
 15 gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggt gacaagaagg tggagccaa gagctgtgac 660
 aagaccaca cctgccccct ctgccctgcc cccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc 720
 20 ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt 780
 gtggtgtgg atgtgagca cgaggacct gaggtgaagt tcaactgta cgtggacggc 840
 gtggaggctg acaatgcaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg 900
 25 gtggtgtccg tctgacctg gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt 960
 aagggttcca acaaggccct gcctgccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc 1020
 30 cagcccagag agcccaggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac 1080
 cagggtgtcc tgacctgcct ggtgaagggc ttctaccca gcgacatgc cgtggagtgg 1140
 gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccacc cccctgtgct ggacagcgat 1200
 35 ggcagcttct tctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac 1260
 gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg 1320
 40 agcctgtccc ctggcaag 1338

 <210> 71
 <211> 660
 45 <212> ДНК
 <213> штучна послідовність

 <220>
 <223> H4L7, легколанцюговий гуманізований конструкт
 50
 <400> 71
 gacatccaga tgaccagag cccctctagc ctacgcgcca gcgtgggcca cagggtgacc 60
 atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aaccccagca accagaagaa ctacctggcc 120
 55 tggtagcagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctactcgc ctctaccagg 180
 gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cactactgacc 240
 atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc 300
 cctccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacggtggc cgccccagc 360
 gtgttcactt tccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt 420
 65 ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aagggtcagt ggaaggtgga caatgccctg 480

cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt 600

5 gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc 660

<210> 72
 <211> 1338
 10 <212> ДНК
 <213> штучна послідовність

<220>
 15 <223> H4L7, важколанцюговий гуманізований конструкт

<400> 72
 caggtgcagc tccaggagag cggccccggc ctggtgaagc ctagcgagac cctgagcctg 60

acctgcaccg tgagcggctt ctccctgacc gcctacggcg tcaactggat caggcagccc 120

20 cccggcaaa ggcctggagt gctggggatg atctgggacg acggcagcac cgactacaac 180

agcgccctga agagcaggct gaccatcagc aaggacaaca gcaagaacca ggtgagcctg 240

25 aagctgagca gcgtgactgc cgccgacacc gccgtctatt actgcgccag ggagggcgac 300

gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtgaccg tgtccagcgc cagcaccaag 360

ggccccagcg tgtccccct ggccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc 420

30 ctgggctgcc tggtaagga ctactcccc gaaccggtga ccgtgtctg gaacagcgga 480

gccctgacca gcggcgtgca cacctcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540

35 ctgagcagcg tggtagcctg gccagcagc agcctgggca cccagaccta catctgtaac 600

gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggt gacaagaagg tggagccaa gagctgtgac 660

aagaccaca cctgccccct ctgccctgcc cccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc 720

40 ctgtcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt 780

gtggtggtgg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactggtg cgtggacggc 840

45 gtggagggtgc acaatgcaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg 900

gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtg 960

aagggttcca acaaggccct gcctgcccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc 1020

50 cagcccagag agccccaggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac 1080

cagggtgtcc tgacctgcct ggtgaagggc ttctaccca gcgacatgc cgtggagtgg 1140

55 gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc ccctgtgct ggacagcgat 1200

ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac 1260

gtgttcagct gctccgtgat gcacgagggc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg 1320

60 agcctgtccc ctggcaag 1338

<210> 73
 65 <211> 660
 <212> ДНК
 <213> штучна послідовність

<220>

<223> J11L7, легколанцюговий гуманізований конструкт

5 <400> 73

gacatccaga tgacccagag cccctctagc ctacgcgcca gcgtagggcga cagggtgacc 60

atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aacccagca accagaagaa ctacctggcc 120

10 tggtagcagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctactcgc ctctaccagg 180

gattccggcg tccccagcag gtcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacttgacc 240

atcagcagcc tgcagccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca ctccggcacc 300

15 cctccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacggtggc cgccccagc 360

gtgtcatct tccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt 420

20 ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caatgccctg 480

cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540

ctgagcagca cctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt 600

25 gaggtgacc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc 660

<210> 74

30 <211> 1338

<212> ДНК

<213> штучна послідовність

<220>

35 <223> J11L7, важколанцюговий гуманізований конструкт

<400> 74

caggtgcagc tcgtgcagag cggggccgaa gtcaagaaac ccggcagctc cgtgaagggtg 60

40 agctgcaagg ccagcggctt ctctctact gcctacggcg tgaactgggt gaggcaggct 120

cccgccagg gcctggagt gatggcatg atctgggacg acggcagcac cgactacgac 180

agcgccctga agagcagggt gaccatcacc gccgacaaga gcaccagcac cgctacatg 240

45 gaactgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag ggagggcgac 300

gtggcctcg attactgggg ccagggcaca ctagtaccg tgtccagcg cagcaccaag 360

50 ggccccagcg tgtccccct ggccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc 420

ctgggctgcc tggtagga ctactcccc gaaccgggtga ccgtgtcctg gaacagcgga 480

gccctgacca gcggcgtgca cacctcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540

55 ctgagcagcg tggtagcct gccagcagc agcctgggca ccagaccta catctgtaac 600

gtgaaccaca agccagcaa caccaagggt gacaagaagg tggagccaa gagctgtgac 660

60 aagaccaca cctgcccc ctgcctgcc ccgagctgc tgggaggccc cagcgtgtc 720

ctgtcccc ccaagccta ggacacctg atgatcagca gaaccccgga ggtgacctgt 780

gtggtggtg atgtgagca caggaccct gaggtgaagt tcaactggt cgtggacggc 840

65 gtggagggtg acaatgcaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg 900

gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt 960
aagggtgtcca acaaggccct gcctgccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc 1020
5 cagcccagag agccccaggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac 1080
cagggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctaccca gcgacatcg cgtggagtgg 1140
gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc cccctgtgct ggacagcgat 1200
10 ggcagcttct tctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac 1260
gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacaccca gaagagcctg 1320
15 agcctgtccc ctggcaag 1338

<210> 75
<211> 660
20 <212> ДНК
<213> штучна послідовність

<220>
<223> H2L7, легколанцюговий гуманізований конструкт

25 <400> 75
gacatccaga tgaccsagag cccctctagc ctacgcgcca gcgtgggcca cagggtgacc 60
atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aaccccagca accagaagaa ctacctggcc 120
30 tggtagcagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg 180
gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacttgacc 240
35 atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc 300
cctccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacggtggc cgccccagc 360
gtgttcactt tccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt 420
40 ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caatgccctg 480
cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacgc 540
45 ctgagcagca cctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt 600
gaggtagccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc 660

50 <210> 76
<211> 1338
<212> ДНК
<213> штучна послідовність

55 <220>
<223> H2L7, важколанцюговий гуманізований конструкт

<400> 76
cagggtgacg tccaggagag cggccccggc ctggtgaagc ctacgagac cctgagcctg 60
60 acctgaccg tgagcggctt ctccctgacc gcctacggcg tcaactggat caggcagccc 120
cccggaag gcctggagtg gattgggatg atctgggacg acggcagcac cgactacaac 180
65 agcgccctga agagcagggg gaccatcagc aaggacaaca gcaagaacca ggtgagcctg 240
aagctgagca gcgtgactgc cgccgacacc gccgtctatt actgcgccag ggagggcgac 300

gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctatgaccg tgtccagcg cagcaccaag 360
 5 ggccccagcg tgttccccct ggccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc 420
 ctgggctgcc tggtaagga ctacttccc gaaccggtga ccgtgtctg gaacagcggg 480
 gccctgacca gcggcgtgca caccttccc gccgtgctg agagcagcgg cctgtacagc 540
 10 ctgagcagcg tggtagcgt gccagcagc agcctgggca cccagaccta catctgtaac 600
 gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggt gacaagaagg tggagccaa gagctgtgac 660
 aagaccaca cctgccccct ctgccctgcc cccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc 720
 15 ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt 780
 gtggtgtgg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactggtg cgtggacggc 840
 20 gtggagggtgc acaatgcaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg 900
 gtggtgtccg tgtgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt 960
 aagggttcca acaaggccct gcctgccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc 1020
 25 cagcccagag agccccaggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac 1080
 cagggtgtcc tgacctgcct ggtgaagggc ttctaccca gcgacatgc cgtggagtgg 1140
 30 gagagcaacg gccagccga gaacaactac aagaccacc cccctgtgct ggacagcgtat 1200
 ggcagcttct tctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggaac 1260
 gtgttcagct gctccgtgat gcacaggcc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg 1320
 35 agcctgtccc ctggcaag 1338

<210> 77
 40 <211> 660
 <212> ДНК
 <213> штучна послідовність

<220>
 45 <223> J13L7, легколанцюговий гуманізований конструкт

<400> 77
 gacatccaga tgaccagag cccctctagc ctacgcgcca gcgtgggcga cagggtgacc 60
 50 atcacctgca agagcagcca gagcctgtg aaccccagca accagaagaa ctacctggcc 120
 tggtagcagc agaaaccgg caaggcccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg 180
 gattccggcg tcccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc 240
 55 atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc 300
 cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacggtggc cgccccagc 360
 60 gtgttcattt tccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt 420
 ctgtgaaca acttctacc cggggaggcc aaggtgcagt ggaagggtga caatgccctg 480
 cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540
 65 ctgagcagca cctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaagggt gtacgcctgt 600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc 660

5 <210> 78
 <211> 1338
 <212> ДНК
 <213> штучна послідовність

10 <220>
 <223> J13L7, важколанцюговий гуманізований конструкт

<400> 78
 caggtgcagc tcgtgcagag cggggccgaa gtcaagaaac ccggcagctc cgtgaagggtg 60

15 agctgcaagg ccagcggcgg caccttcagc gcctacggcg tgaactgggt gaggcaggct 120
 cccggccagg gcctggagtg gatgggcatg atctgggacg acggcagcac cgactacgac 180

20 agcgccctga agagcagggt gaccatcacc gccgacaaga gcaccagcac cgcctacatg 240
 gaactgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag ggagggcgac 300

25 gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtaccg tgtccagcg cagcaccaag 360
 ggccccagcg tgttccccct ggccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc 420

30 ctgggctgcc tggtaagga ctactcccc gaaccggtga ccgtgtctg gaacagcgga 480
 gccctgacca gcggcggtga cacctcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540

35 ctgagcagcg tggtagcctg gccagcagc agcctgggca cccagaccta catctgtaac 600
 gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggt gacaagaagg tggagccaa gagctgtgac 660

40 aagaccaca cctgccccct ctgccctgcc cccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc 720
 ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt 780

45 gtggtggtgg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc 840
 gtggagggtg acaatgcaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg 900

50 gtggtgtccg tgctgacctg gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt 960
 aaggtgtcca acaaggccct gcctgccctc atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc 1020

55 cagcccagag agccccaggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac 1080
 caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctaccca gcgacatcg cgtggagtgg 1140

60 gagagcaacg gccagccccg gaacaactac aagaccaccc cccctgtgct ggacagcgat 1200
 ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac 1260

65 gtgttcagct gctccgtgat gcacagggcc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg 1320
 agcctgtccc ctggcaag 1338

<210> 79
 <211> 660
 <212> ДНК
 <213> штучна послідовність

<220>
 <223> H7L7, легколанцюговий гуманізований конструкт

	<400> 79	
	gacatccaga tgaccagag cccctctagc ctcagcgcca gcgtgggcca cagggtgacc	60
5	atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aaccccagca accagaagaa ctacctggcc	120
	tgggtaccagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctactcgc cttaccagg	180
	gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc	240
10	atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc	300
	cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacggtggc cgccccagc	360
15	gtgttcattc tccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt	420
	ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caatgccctg	480
	cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc	540
20	ctgagcagca cctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt	600
	gaggtgacct accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttaaccg gggcgagtgc	660
25	<210> 80	
	<211> 1338	
	<212> ДНК	
	<213> штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> H7L7, важколанцюговий гуманізований конструкт	
	<400> 80	
35	caggtgcagc tccaggagag cgccccggc ctggtgaagc ctagcgagac cctgagcctg	60
	acctgcaccg tgagcggcgg ctccatcagc gcctacggcg tcaactggat caggcagccc	120
	cccggaag gcttgagtg gattgggatg atctgggacg acggcagcac cgactacgac	180
40	agcgccctga agagcagggt gaccatcagc gtggacacca gcaagaacca gttcagcctg	240
	aagctgagca gcgtgactgc cgccgacacc gccgtctatt actgcgccag ggaggggcagc	300
	gtggccttcg attactggg ccagggcaca ctagtaccg tgtccagcgc cagcaccaag	360
45	ggccccagcg tgttccccct ggccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc	420
	ctgggctgcc tggtaagga ctactcccc gaaccggtga ccgtgtcctg gaacagcgga	480
50	gccctgacca gcggcgtgca cacctcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc	540
	ctgagcagcg tggtagcctg gccagcagc agcctgggca ccagaccta catctgaac	600
	gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggt gacaagaagg tggagcccaa gagctgtgac	660
55	aagaccaca cctgccccct ctgccctgcc ccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc	720
	ctgttcccc ccaagcctaa ggacacctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt	780
60	gtggtggtgg atgtgagcca cgaggacct gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc	840
	gtggaggtgc acaatgcaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg	900
	gtggtgtccg tgctgacctg gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt	960
65	aaggtgtcca acaaggccct gcctgccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc	1020

cagcccagag agccccaggt gtacaccctg ccccctagca gagatgagct gaccaagaac 1080

caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140

5 gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc cccctgtgct ggacagcgat 1200

ggcagcttct tctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac 1260

10 gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacaccca gaagagcctg 1320

agcctgtccc ctggcaag 1338

<210> 81
 <211> 660
 <212> ДНК
 <213> штучна послідовність

<220>
 <223> J0L7, легколанцюговий гуманізований конструкт

<400> 81
 gacatccaga tgaccagag cccctctagc ctacgcgcca gcgtgggcca cagggtgacc 60

25 atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aaccccagca accagaagaa ctacctggcc 120

tggtaccagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg 180

gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc 240

30 atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc 300

cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacggtggc cgccccagc 360

35 gtgttcacat tccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt 420

ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caatgccctg 480

cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540

40 ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt 600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc 660

45 <210> 82
 <211> 1338
 <212> ДНК
 <213> штучна послідовність

50 <220>
 <223> J0L7, важколанцюговий гуманізований конструкт

<400> 82
 55 caggtgcagc tcgtgcagag cggggccgaa gtcaagaac ccggcagctc cgtgaaggtg 60

agctgcaagg ccagcggcgg caccttcagc gcctacggcg tgaactgggt gaggcaggct 120

cccggccagg gcctggagtg gatgggcatg atctgggacg acggcagcac cgactacaac 180

60 agcgccctga agagcagggg gaccatcacc gccgacaaga gcaccagcac cgcctacatg 240

gaactgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag ggagggcgac 300

65 gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtaccg tgtccagcgc cagcaccaag 360

ggccccagcg tggtccccct ggccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc 420

ctgggctgcc tggtaagga ctactcccc gaaccggtga ccgtgtcctg gaacagcgga 480
 gccctgacca gcggcgtgca cacctcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540
 5 ctgagcagcg tggtagccgt gccagcagc agcctgggca ccagaccta catctgtaac 600
 gtgaaccaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaagg tggagccaa gagctgtgac 660
 10 aagaccaca cctgcccc ctgccctgcc cccgagctgc tgggaggccc cagcgtgtc 720
 ctgttcccc ccaagccta ggacacctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt 780
 gtggtggtgg atgtgagcca caggaccct gaggtgaagt tcaactggtg cgtggacggc 840
 15 gtggaggtgc acaatgcaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg 900
 gtggtgtccg tgctgacctg gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt 960
 20 aaggtgtcca acaagggcct gcctgcccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc 1020
 cagcccagag agccccaggt gtacacctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac 1080
 cagggtgtcc tgacctgcct ggtgaagggc ttctaccca gcgacatgc cgtggagtgg 1140
 25 gagagcaacg gccagcccgga gaacaactac aagaccaccc cccctgtgct ggacagcgat 1200
 ggcagcttct tctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac 1260
 30 gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg 1320
 agcctgtccc ctggcaag 1338
 35 <210> 83
 <211> 660
 <212> ДНК
 <213> штучна послідовність
 40 <220>
 <223> H0L7, легколанцюговий гуманізований конструкт
 <400> 83
 gacatccaga tgaccagag cccctctagc ctacgcgcca gcgtgggcca cagggtgacc 60
 45 atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aaccccagca accagaagaa ctacctggcc 120
 tggtagcagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg 180
 50 gattccggcg tcccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cactgacc 240
 atcagcagcc tgcagcccgga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc 300
 cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacggtggc cgccccagc 360
 55 gtgttcattt tccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtgggtgtgt 420
 ctgctgaaca acttctaccc cggggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caatgccctg 480
 60 cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540
 ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt 600
 gaggtgacct accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc 660
 65 <210> 84

<211> 1338
<212> ДНК
<213> штучна послідовність

5 <220>
<223> H0L7, важколанцюговий гуманізований конструкт

<400> 84

10 caggtgcagc tccaggagag cgccccggc ctggtgaagc ctacgcagac cctgagcctg 60
acctgcaccg tgagcggcgg ctccatcagc gcctacggcg tcaactggat caggcagccc 120
cccggaag gcctggagtg gattgggatg atctgggacg acggcagcac cgactacaac 180
15 agcgccctga agagcagggg gaccatcagc gtggacacca gcaagaacca gtacagcctg 240
aagctgagca gcgtgactgc cgccgacacc gccgtctatt actgcgccag ggagggcgac 300
gtggcctcg attactgggg ccagggcaca ctagtaccg tgtccagcg cagcaccaag 360
20 ggccccagc tgttccccct ggccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc 420
ctgggctgcc tggtaagga ctactcccc gaaccgggta ccgtgtcctg gaacagcgga 480
25 gccctgacca gcggcgtgca cacctcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540
ctgagcagcg tggtagcctg gccagcagc agcctgggca ccagaccta catctgaac 600
gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggt gacaagaagg tggagcccaa gagctgtgac 660
30 aagaccaca cctgccccct ctgccctgcc ccgagctgc tggaggccc cagcgtgttc 720
ctgttcccc ccaagccta ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt 780
35 gtggtggtgg atgtgagcca caggaccct gaggtgaagt tcaactggtg cgtggacggc 840
gtggaggtgc acaatgcaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg 900
gtggtgtccg tgctgacctg gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtg 960
40 aagggttcca acaagggcct gcctggccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc 1020
cagcccagag agccccaggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac 1080
45 caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctaccca gcgacatgc cgtggagtgg 1140
gagagcaacg gccagccga gaacaactac aagaccacc cccctgtgct ggacagcgat 1200
ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggaac 1260
50 gtgttcagct gctccgtgat gcacgagcc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg 1320
agcctgtccc ctggcaag 1338

55 <210> 85
<211> 660
<212> ДНК
<213> штучна послідовність

60 <220>
<223> H1L1, легколанцюговий гуманізований конструкт

<400> 85

65 gacatccaga tgaccagag cccctctagc ctacgcgcca gcgtgggcga cagggtgacc 60
atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aacggcagca accagaagaa ctacctggcc 120

5 tggtagcagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctactcgc ctctaccagg 180
 gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc 240
 atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc 300
 cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacggtggc cgccccagc 360
 10 gtgttcattt tccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt 420
 ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caatgccctg 480
 cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540
 15 ctgagcagca cctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt 600
 gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc 660
 20 <210> 86
 <211> 1338
 <212> ДНК
 <213> штучна послідовність
 25 <220>
 <223> H1L1, важколанцюговий гуманізований конструкт
 <400> 86
 30 caggtgcagc tccaggagag cgccccggc ctggtgaagc ctacgagac cctgagcctg 60
 acctgcaccg tgagcggctt ctccctgacc gcctacggcg tcaactggat caggcagccc 120
 cccggcaaag gcctggagtg gattgggatg atctgggacg acggcagcac cgactacaac 180
 35 agcgcctga agagcagggt gaccatcagc gtggacacca gcaagaacca gttcagcctg 240
 aagctgagca gcgtgactgc cgccgacacc gccgtctatt actgcgccag ggagggcgac 300
 40 gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtaccg tgtccagcg cagcaccaag 360
 ggccccagcg tgttccccct ggccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc 420
 ctgggctgcc tggtagga ctactcccc gaaccggtga ccgtgtcctg gaacagcgga 480
 45 gccctgacca gggcgctgca cacctcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540
 ctgagcagcg tggtagcctg gccagcagc agcctgggca cccagaccta catctgtaac 600
 50 gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggt gacaagaagg tggagccaa gagctgtgac 660
 aagaccaca cctgccccct ctgccctgcc cccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc 720
 ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt 780
 55 gtggtggtgg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactggtg cgtggacggc 840
 tgggaggtgc acaatgcaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg 900
 60 gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt 960
 aaggtgtcca acaaggccct gcctgcccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc 1020
 cagcccagag agccccaggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac 1080
 65 caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctaccca gcgacatgc cgtggagtgg 1140

gagagcaacg gccagcccgga gaacaactac aagaccaccc cccctgtgct ggacagcgat 1200

ggcagcttct tctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac 1260

5 gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg 1320

agcctgtccc ctggcaag 1338

10 <210> 87
<211> 660
<212> ДНК
<213> штучна послідовність

15 <220>
<223> H5L1, легколанцюговий гуманізований конструкт

<400> 87

gacatccaga tgacccagag cccctctagc ctacagcgcca gcgtgggcca cagggtgacc 60

20 atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aacggcagca accagaagaa ctacctggcc 120

tggtaccagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg 180

25 gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc 240

atcagcagcc tgcagcccca ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc 300

cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacggtggc cgccccagc 360

30 gtgttcatct tccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt 420

ctgtgaaca acttctaccc ccgggaggcc aagggtcagt ggaagggtga caatgccctg 480

35 cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540

ctgagcagca cctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt 600

gaggtagccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc 660

40

<210> 88
<211> 1338
<212> ДНК
<213> штучна послідовність

45 <220>
<223> H5L1, важколанцюговий гуманізований конструкт

50 <400> 88

caggtgcagc tccaggagag cggccccggc ctggtgaagc ctacgagac cctgagcctg 60

acctgcaccg tgagcggctt ctccctgacc gcctacggcg tcaactggat caggcagccc 120

55 cccggcaaaag gcctggagtg gattgggatg atctgggacg acggcagcac cgactacgac 180

agcgccttga agagcagggg gaccatcagc gtggacacca gcaagaacca gttcagcctg 240

aagctgagca gcgtgactgc cgccgacacc gccgtctatt actgcgccag ggagggcgac 300

60 gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtaccg tgtccagcgc cagcaccaag 360

ggccccagcg tgttccccct ggccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc 420

65 ctgggctgcc tgggtgaagga ctactcccc gaaccggtga ccgtgtcctg gaacagcgga 480

gccctgacca gcggcgctga cacctcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540

ctgagcagcg tggtagccgt gccagcagc agcctgggca cccagaccta catctgtaac 600
 gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggt gacaagaagg tggagcccaa gagctgtgac 660
 5 aagaccacaca cctgcccccc ctgccctgcc cccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc 720
 ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt 780
 10 gtggtggtgg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc 840
 gtggagggtgc acaatgcaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg 900
 gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt 960
 15 aagggtgtcca acaagggcct gcctggccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc 1020
 cagcccagag agccccaggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac 1080
 20 cagggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctaccca gcgacatgc cgtggagtgg 1140
 gagagcaacg gccagccccga gaacaactac aagaccaccc cccctgtgct ggacagcgat 1200
 ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac 1260
 25 gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg 1320
 agcctgtccc ctggcaag 1338
 30 <210> 89
 <211> 660
 <212> ДНК
 <213> штучна послідовність
 35 <220>
 <223> J7L1, легколанцюговий гуманізований конструкт
 <400> 89
 40 gacatccaga tgaccagag cccctctagc ctacagcgcca gcgtgggcca cagggtgacc 60
 atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aacggcagca accagaagaa ctacctggcc 120
 tggtagcagc agaaaccgg caaggcccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg 180
 45 gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacttgacc 240
 atcagcagcc tgagccccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc 300
 50 cctccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacggtggc cgccccagc 360
 gtgttcatct tccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt 420
 ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aagggtcagt ggaagggtga caatgccctg 480
 55 cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540
 ctgagcagca cctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt 600
 60 gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc 660
 <210> 90
 <211> 1338
 65 <212> ДНК
 <213> штучна послідовність

<220>

<223> J7L1, важколанцюговий гуманізований конструкт

<400> 90

5 caggtgcagc tcgtgcagag cggggccgaa gtcaagaac ccggcagctc cgtgaagggtg 60
agctgaagg ccagcggctt ctctctact gcctacggcg tgaactgggt gaggcaggct 120
cccggccagg gcctggagtg gatgggcatg atctgggacg acggcagcac cgactacaac 180
10 agcgccctga agagcagggt gaccatcacc gccgacaaga gcaccagcac cgcctacatg 240
gaactgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag ggagggcgac 300
15 gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtaccg tgtccagcg cagcaccaag 360
ggccccagcg tgtccccct ggccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc 420
ctgggctgcc tggtaagga ctactcccc gaaccgggtga ccgtgtcctg gaacagcgga 480
20 gccctgacca gggcggtga cacctcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540
ctgagcagcg tggtagcctg gccagcagc agcctgggca ccagaccta catctgaac 600
25 gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggt gacaagaagg tggagccaa gagctgtgac 660
aagaccaca cctgccccct ctgccctgcc ccgagctgc tggaggccc cagcgtgttc 720
ctgtcccc ccaagcctaa ggacacctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt 780
30 gtgggtgggtg atgtgagcca cgaggacct gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc 840
gtggaggtgc acaatgcaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg 900
35 gtgggtgctg tgctgacctg gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt 960
aaggtgtcca acaaggccct gcctgccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc 1020
cagcccagag agccccaggt gtacacctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac 1080
40 caggtgtccc tgacctgcct ggtgaaggcg ttctaccca gcgacatcg cgtggagtgg 1140
gagagcaacg gccagcccc gaacaactac aagaccaccc cccctgtgct ggacagcgat 1200
45 ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac 1260
gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg 1320
agcctgtccc ctggcaag 1338

50

<210> 91

<211> 660

<212> ДНК

<213> штучна послідовність

55

<220>

<223> J11L1, легколанцюговий гуманізований конструкт

<400> 91

60 gacatccaga tgaccagag cccctctagc ctacgcgcca gcgtgggcca cagggtgacc 60
atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aacggcagca accagaagaa ctacctggcc 120
tggtaccagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg 180
65 gattccggcg tccccagcag gtcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc 240

atcagcagcc tgcagccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc 300
cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacggtggc cgccccagc 360
5 gtgttcattt tccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt 420
ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aagggtcagt ggaaggtgga caatgccctg 480
cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540
10 ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt 600
gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc 660
15 <210> 92
<211> 1338
<212> ДНК
<213> штучна послідовність
20 <220>
<223> J11L1, важколанцюговий гуманізований конструкт
<400> 92
25 caggtgcagc tcgtgcagag cggggccgaa gtcaagaaac ccggcagctc cgtgaaggtg 60
agctgcaagg ccagcggctt ctctctact gcctacggcg tgaactgggt gaggcaggct 120
cccgccagg gcctggagtg gatgggcatg atctgggacg acggcagcac cgactacgac 180
30 agcgccctga agagcagggt gaccatcacc gccgacaaga gcaccagcac cgcctacatg 240
gaactgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag ggagggcgac 300
35 gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtaccg tgtccagcgc cagcaccaag 360
ggccccagcg tgttcccc ctgccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc 420
ctgggctgcc tggtaagga ctactcccc gaaccggtga ccgtgtcctg gaacagcgga 480
40 gccctgacca gcggcgtgca cacctcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540
ctgagcagcg tggtagcctg gccagcagc agcctgggca ccagaccta catctgtaac 600
45 gtgaaccaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaagg tggagccaa gagctgtgac 660
aagaccaca cctgcccc ctgccctgcc ccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc 720
ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt 780
50 gtggtggtgg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactgga cgtggacggc 840
gtggaggtgc acaatgcaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg 900
55 gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtg 960
aagggttcca acaaggccct gcctgccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc 1020
cagcccagag agcccaggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac 1080
60 caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctaccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140
gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc cccctgtgct ggacagcgat 1200
ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggaac 1260
65 gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg 1320

agcctgtccc ctggcaag 1338

5 <210> 93
<211> 660
<212> ДНК
<213> штучна послідовність

10 <220>
<223> J13L1, легколанцюговий гуманізований конструкт

<400> 93
gacatccaga tgacccagag cccctctagc ctacgcgcca gcggtggcga cagggtgacc 60

15 atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aacggcagca accagaagaa ctacctggcc 120
tggtaccagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg 180
gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacttgacc 240

20 atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca ctccggcacc 300
cctccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacggtggc cgccccagc 360

25 gtgttcattt tccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt 420
ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caatgccctg 480
cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540

30 ctgagcagca cctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt 600
gaggtgacc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc 660

35 <210> 94
<211> 1338
<212> ДНК
<213> штучна послідовність

40 <220>
<223> J13L1, важколанцюговий гуманізований конструкт

<400> 94
caggtgcagc tcgtgcagag cggggccgaa gtcaagaac ccggcagctc cgtgaagggt 60

45 agctgcaagg ccagcggcgg caccttcagc gcctacggcg tgaactgggt gaggcaggct 120
cccggccagg gcctggagtg gatgggcatg atctgggacg acggcagcac cgactacgac 180

50 agcgccctga agagcagggg gaccatcacc gccgacaaga gcaccagcac cgctacatg 240
gaactgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag ggagggcgac 300
gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtaccg tgtccagcgc cagcaccaag 360

55 ggccccagcg tgttccccct ggccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc 420
ctgggctgcc tggtaagga ctactcccc gaaccggtga ccgtgtcctg gaacagcgga 480

60 gccctgacca gcggcgtgca cacctcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540
ctgagcagcg tggtagcctg gccagcagc agcctgggca ccagaccta catctgtaac 600
gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggt gacaagaagg tggagcccaa gagctgtgac 660

65 aagaccaca cctgcccccc ctgccctgcc ccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc 720

ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt 780
 gtggtggtgg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc 840
 5 gtggagggtgc acaatgccaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg 900
 gtggtgtccg tgctgacctg gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt 960
 aagggtgtcca acaaggccct gcctgccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc 1020
 10 cagcccagag agccccaggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac 1080
 cagggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctaccca gcgacatgc cgtggagtgg 1140
 15 gagagcaacg gccagccccg gaacaactac aagaccaccc cccctgtgct ggacagcgat 1200
 ggcagcttct tctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac 1260
 gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg 1320
 20 agcctgtccc ctggcaag 1338
 <210> 95
 <211> 660
 25 <212> ДНК
 <213> штучна послідовність
 <220>
 <223> H7L1, легколанцюговий гуманізований конструкт
 30 <400> 95
 gacatccaga tgaccagag cccctctagc ctacgcgcca gcgtgggcca cagggtgacc 60
 atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aacggcagca accagaagaa ctacctggcc 120
 35 tggtagcagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg 180
 gattccggcg tcccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc 240
 40 atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc 300
 cctccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacggtggc cgccccagc 360
 gtgttcattt tccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgcca cgtggtgtgt 420
 45 ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aagggtcagt ggaaggtgga caatgccctg 480
 cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540
 50 ctgagcagca cctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt 600
 gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc 660
 55 <210> 96
 <211> 1338
 <212> ДНК
 <213> штучна послідовність
 60 <220>
 <223> H7L1, важколанцюговий гуманізований конструкт
 <400> 96
 cagggtcagc tccaggagag cggccccggc ctggtgaagc ctacgcagac cctgagcctg 60
 65 acctgcaccg tgagcggcgg ctccatcagc gcctacggcg tcaactggat caggcagccc 120

cccggcaaag gcctggagtg gattgggatg atctgggacg acggcagcac cgactacgac 180
 agcgccctga agagcagggg gaccatcagc gtggacacca gcaagaacca gttcagcctg 240
 5 aagctgagca gcgtgactgc cgccgacacc gccgtctatt actgcgccag ggagggcgac 300
 gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtaccg tgtccagcg cagcaccaag 360
 ggccccagcg tgtccccct ggccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc 420
 10 ctgggctgcc tggtaagga ctactcccc gaaccggtga ccgtgtcctg gaacagcgga 480
 gccctgacca gcggcgtgca cacctcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540
 15 ctgagcagcg tggtagcctg gccagcagc agcctgggca ccagaccta catctgaac 600
 gtgaaccaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaagg tggagccaa gagctgtgac 660
 aagaccaca cctgccccct ctgccctgcc ccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc 720
 20 ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt 780
 gtgtgtgtgg atgtgagcca cgaggacct gaggtgaagt tcaactgta cgtggacggc 840
 25 gtggaggtgc acaatgcaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccg 900
 gtgtgtccg tgtgacctg gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtg 960
 aaggtgtcca acaaggccct gcctgcccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc 1020
 30 cagcccagag agcccaggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac 1080
 caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctaccca gcgacatgc cgtggagtgg 1140
 35 gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc cccctgtgct ggacagcgat 1200
 ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggaac 1260
 gtgtcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg 1320
 40 agcctgtccc ctggcaag 1338

 <210> 97
 45 <211> 660
 <212> ДНК
 <213> штучна послідовність

 <220>
 50 <223> JOL1, легколанцюговий гуманізований конструкт

 <400> 97
 gacatccaga tgaccagag cccctctagc ctacgcgcca gcgtggcgga cagggtgacc 60
 55 atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aacggcagca accagaagaa ctacctggcc 120
 tggtagcagc agaaaccgg caaggccccc aagctgtggt tctacttcg ctctaccagg 180
 gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cactgacc 240
 60 atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gctgcagca cttcggcacc 300
 cctccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacggtggc cgccccagc 360
 65 gtgttcattc tccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtgtgtgt 420
 ctgtgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caatgccctg 480

	cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc	540
5	ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt	600
	gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc	660
10	<210> 98 <211> 1338 <212> ДНК <213> штучна послідовність	
15	<220> <223> JOL1, важколанцюговий гуманізований конструкт	
	<400> 98 caggtgcagc tcgtgcagag cggggccgaa gtcaagaaac ccggcagctc cgtgaagggtg	60
20	agctgcaagg ccagcggcgg caccttcagc gcctacggcg tgaactgggt gaggcaggct	120
	cccggccagg gcctggagtg gatgggcatg atctgggacg acggcagcac cgactacaac	180
25	agcgccctga agagcagggt gaccatcacc gccgacaaga gcaccagcac cgcctacatg	240
	gaactgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag ggagggcgac	300
	gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtaccg tgtccagcgc cagcaccaag	360
30	ggccccagcg tgttccccct ggccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc	420
	ctgggctgcc tggtaagga ctactcccc gaaccggtga ccgtgtctg gaacagcgga	480
35	gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc	540
	ctgagcagcg tggtagcctg gccagcagc agcctgggca ccagaccta catctgtaac	600
	gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggt gacaagaagg tggagcccaa gagctgtgac	660
40	aagaccaca cctgcccccc ctgccctgcc ccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc	720
	ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt	780
45	gtggtggtgg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactggtg cgtggacggc	840
	gtggagggtgc acaatgcaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg	900
	gtggtgtccg tgctgacctg gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt	960
50	aagggtgtcca acaaggccct gcctgcccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc	1020
	cagcccagag agccccaggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac	1080
55	caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctaccca gcgacatcgc cgtggagtgg	1140
	gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc cccctgtgct ggacagcgat	1200
	ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggaac	1260
60	gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg	1320
	agcctgtccc ctggcaag	1338
65	<210> 99 <211> 660 <212> ДНК	

<213> штучна послідовність

<220>

<223> H0L1, легколанцюговий гуманізований конструкт

5

<400> 99

gacatccaga tgacccagag cccctctagc ctcagcgcca gcgtgggcca cagggtgacc 60

atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aacggcagca accagaagaa ctacctggcc 120

10

tggtagcagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctactcgc ctctaccagg 180

gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc 240

15

atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc 300

cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacggtggc cgccccagc 360

gtgttcattt tccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt 420

20

ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aagggtcagt ggaaggtgga caatgccctg 480

cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540

25

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt 600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc 660

<210> 100

<211> 1338

30

<212> ДНК

<213> штучна послідовність

<220>

<223> H0L1, важколанцюговий гуманізований конструкт

35

<400> 100

caggtgcagc tccaggagag cggccccggc ctggtgaagc ctacgcagac cctgagcctg 60

acctgcaccg tgagcggcgg ctccatcagc gcctacggcg tcaactggat caggcagccc 120

40

cccggcaaag gcctggagtg gattgggatg atctgggacg acggcagcac cgactacaac 180

agcgccctga agagcaggtg gaccatcagc gtggacacca gcaagaacca gttcagcctg 240

45

aagctgagca gcgtgactgc cgccgacacc gccgtctatt actgcgccag ggagggcgac 300

gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtaccg tgtccagcgc cagcaccaag 360

ggccccagcg tgttccccct ggccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc 420

50

ctgggctgcc tggtaagga ctactcccc gaaccggtga ccgtgtcctg gaacagcgga 480

gccctgacca gcggcgtgca cacctcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540

55

ctgagcagcg tggtagcctg gccagcagc agcctgggca cccagaccta catctgtaac 600

gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggtg gacaagaagg tggagcccaa gagctgtgac 660

aagaccaca cctgccccct ctgccctgcc cccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc 720

60

ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt 780

gtgggtgtgg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc 840

65

gtggaggtgc acaatgcaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg 900

gtgggtgtcg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt 960

aaggtgtcca acaaggccct gcctgccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc 1020
 5 cagcccagag agccccaggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac 1080
 caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctaccca gcgacatcg cgtggagtgg 1140
 gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc cccctgtgt ggacagcgat 1200
 10 ggcagcttct tctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac 1260
 gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg 1320
 agcctgtccc ctggcaag 1338
 15 <210> 101
 <211> 318
 <212> ДНК
 <213> людина
 20 <400> 101
 acggtggccg cccccagcgt gttcatctc ccccccagcg atgagcagct gaagagcggc 60
 accgccagcg tgggtgtct gctgaacaac ttctacccc gggaggccaa ggtgcagtgg 120
 25 aaggtggaca atgccctgca gagcggcaac agccaggaga gcgtgaccga gcaggacagc 180
 aaggactcca cctacagcct gagcagcacc ctgacctga gcaaggccga ctacgagaag 240
 30 cacaaggtgt acgcctgtga ggtgaccac cagggcctgt ccagcccgt gaccaagagc 300
 ttcaaccggg gcgagtgc 318
 35 <210> 102
 <211> 990
 <212> ДНК
 <213> людина
 40 <400> 102
 gccagacca agggccccag cgtgttccc ctggcccca gcagcaagag caccagcggc 60
 ggcacagccg ccctgggctg cctggtgaag gactactcc ccgaaccggg gaccgtgtcc 120
 45 tggaacagcg gagccctgac cagcggcgtg cacacctcc ccgccgtgt gcagagcagc 180
 ggcctgtaca gcctgagcag cgtggtgacc gtgccagca gcagcctggg caccagacc 240
 tacatctgta acgtgaacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa ggtggagccc 300
 50 aagagctgtg acaagacca cacctgccc cctgccctg ccccgagct gctgggaggc 360
 cccagcgtgt tctgttccc cccaagcct aaggacacc tgatgatcag cagaacccc 420
 55 gaggtgacct gtgtggtgtt ggtgtgagc cagcaggacc ctgaggtgaa gttcaactgg 480
 tacgtggacg gcgtggaggt gcacaatgcc aagaccaagc ccaggaggga gcagtacaac 540
 agcacctacc ggggtgtgtc ctgtctgacc gtgctgacc aggattggct gaacggcaag 600
 60 gagtacaagt gtaaggtgtc caacaaggcc ctgcctgcc ctatcgagaa aaccatcagc 660
 aaggccaagg gccagcccag agagcccag gtgtacacc tgcccctag cagagatgag 720
 65 ctgaccaaga accaggtgtc cctgacctgc ctggtgaagg gcttctacc cagcgacatc 780
 gccgtggagt gggagagcaa cggccagccc gagaacaact acaagaccac ccccctgtg 840

ctggacagcg atggcagctt cttcctgtac agcaagctga ccgtggacaa gagcagatgg 900

cagcagggga acgtgttcag ctgctccgtg atgcacgagg ccctgcacaa tcactacacc 960

5 cagaagagcc tgagcctgtc ccctggcaag 990

<210> 103
<211> 348
<212> ДНК
<213> мишачий

<400> 103

15 caggtgcagc tgaaggagtc aggtcctggc ctggtggcgc cctcacagag cctgtccatc 60

acatgcaccg tctcaggggt ctcattaacc gcctatggtg taaactgggt tcgccagcct 120

ccaggaaagg gtctggagtg gctgggaatg atatgggatg atggaagcac agactataat 180

20 tcagctctca aatccagact gagcatcagt aaggacaact ccaagagcca agttttctta 240

aaaatgaaca gtctgcaaac tgatgacaca gccaggtact actgtgccag agaaggggac 300

25 gtagcctttg actactgggg ccaaggcacc actctcacag tctcctca 348

<210> 104
<211> 342
<212> ДНК
<213> мишачий

<400> 104

35 gacattgtga tgacacagtc tccctcctcc ctggctgtgt cagtaggaca gaaggtcact 60

atgagctgca agtccagtc gagcctttta aatggtagca atcaaaagaa ctactggcc 120

tggtaccagc agaaaccagg acagtctcct aaacttctgg tatactttgc atccactagg 180

40 gattctgggg tccctgatcg ctcataggc agtggatctg ggacagattt cactcttacc 240

atcagcagtg tgagggtga agacctggca gattactct gtctgcaaca ttttggcact 300

cctccgacgt tcggtggagg caccaaactg gaaatcaaac gg 342

45

<210> 105
<211> 1338
<212> ДНК
<213> штучна послідовність

<220>
<223> IMP731, важколанцюгова послідовність

55 <400> 105

caggtgcagc tgaaggagtc aggtcctggc ctggtggcgc cctcacagag cctgtccatc 60

acatgcaccg tctcaggggt ctcattaacc gcctatggtg taaactgggt tcgccagcct 120

60 ccaggaaagg gtctggagtg gctgggaatg atatgggatg atggaagcac agactataat 180

tcagctctca aatccagact gagcatcagt aaggacaact ccaagagcca agttttctta 240

aaaatgaaca gtctgcaaac tgatgacaca gccaggtact actgtgccag agaaggggac 300

65 gtagcctttg actactgggg ccaaggcacc actctcacag tctcctcagc tagcaccaag 360

ggcccatcgg tcttcccct ggcacccctc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 420
ctgggctgcc tggtaagga ctactcccc gaaccggtga cgggtgctgt gaactcaggc 480
5 gccctgacca gcggcgtgca cacctcccc gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 540
ctcagcagcg tggtagccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 600
gtgaatcaca agcccagcaa caccaagggtg gacaagaaag ttgagccaa atcttgtgac 660
10 aaaactcaca catgcccacc gtgccagca cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc 720
ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc 780
15 gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggtg cgtggagcgc 840
gtggagggtgc ataatgcaa gacaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 900
gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 960
20 aagggtctcca acaaagccct cccagcccc atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg 1020
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggatgagct gaccaagaac 1080
25 caggtcagcc tgacctgctt ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatgc cgtggagtgg 1140
gagagaatg ggagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1200
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1260
30 gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320
tcctgtctc cgggtaaa 1338
35
<210> 106
<211> 660
<212> ДНК
<213> штучна послідовність
40
<220>
<223> IMP731, легколанцюгова послідовність
45
<400> 106
gacattgtga tgacacagtc tcctcctcc ctggctgtgt cagtaggaca gaaggctact 60
atgagctgca agtcagtc gagccttta aatggtagca atcaaaagaa ctactggcc 120
tggtagcagc agaaaccagg acagtctct aaactctgg tatactttgc atccactagg 180
50 gattctgggg tcctgatgc ctcatagga agtggtatgc ggacagattt cactctacc 240
atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gattactct gtctgcaaca ttttgact 300
55 cctccgacgt tcggtggagg caccaaactg gaaatcaaac ggaccgtggc tgcaccatct 360
gtcttcatct tccgcccac tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420
ctgctgaata actctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtga taacgccctc 480
60 caatcgggta actccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540
ctcagcagca cctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600
65 gaagtacccc atcagggcct gagttcgccc gtcacaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 107
 <211> 1251
 <212> ДНК
 <213> штучна послідовність

5

<220>
 <223> рекомбінантна послідовність LAG-3-ECD-His6 людини

<400> 107
 10 ctccagccag gggctgaggt cccggtggtg tgggccccagg agggggctcc tgcccagctc 60
 ccctgcagcc ccacaatccc cctccaggat ctacgccttc tgcaagagc aggggtcact 120
 tggcagcatc agccagacag tggcccgccc gctccgcccc ccggccatcc cctggccccc 180
 15 ggccctcacc cggcgcgccc ctctcttg ggcccaggc cccgccccta cacggtgctg 240
 agcgtgggtc ccggaggcct gcgcagcggg aggctgcccc tgcagccccg cgtccagctg 300
 20 gatgagcgcg gccggcagcg cggggacttc tcgctatggc tgcgccagc ccggcgcgcg 360
 gacgcggcg agtaccgcgc cgcggtgcac ctacgggacc gcgcctctc ctgccgcctc 420
 cgtctgcgc tgggccaggc ctcatgact gccagcccc caggatctct cagagcctcc 480
 25 gactgggtca tttgaactg ctcttcagc cgccctgacc gccagcctc tgtgcattgg 540
 ttccggaacc ggggccaggg ccgagtcct gtccgggagt cccccaatca ccacttagcg 600
 30 gaaagctcc tcttctgcc ccaagtcagc ccatggact ctgggccctg gggctgcatc 660
 ctacactaca gagatggct caacgtctcc atcatgtata acctactgt tctgggtctg 720
 gagccccaa ctccctgac agtgtacgt ggagcagggt ccagggtggg gctgccctgc 780
 35 cgctgcctg ctggtgagg gacccgtct tctctactg ccaagtggac tctctctggg 840
 ggaggccctg acctctggt gactggagac aatggcgact ttacccttcg actagaggat 900
 40 gtgagccagg ccaggctgg gacctacacc tgccatatcc atctgcagga acagcagctc 960
 aatgccactg tcacattggc aatcatcaca gtgactccca aatcctttgg gtcacctgga 1020
 tcctgggga agctgctttg tgagtgact ccagtatctg gacaagaacg ctttgtgtgg 1080
 45 agctctctg acacccatc ccagaggagt ttctcaggac ctggctgga ggcacaggag 1140
 gccagctcc ttccagcc ttggcaatgc cagctgtacc agggggagag gcttctgga 1200
 50 gcagcagtgt acttcacaga gctgtctagc ccacaccacc atcatcacca t 1251

<210> 108
 <211> 1251
 <212> ДНК
 <213> штучна послідовність

55

<220>
 <223> рекомбінантна послідовність LAG-3 ECD-His6 макаки-крабоїда

60

<400> 108
 ccccagccag gggctgagat ctggtggtg tgggccccagg agggggctcc tgcccagctc 60
 ccctgcagcc ccacaatccc cctccaggat ctacgccttc tgcaagagc aggggtcact 120
 65 tggcagcatc aaccagacag tggcccgccc gctccgcccc ccggccaccc cccggccccc 180

ggccatcgcc cggcgccgcc ctactcttg ggcccaggc cccgccgcta cacagtgtg 240
 agcgtgggtc ctggaggcct ggcagcggg aggtgcccc tgcagccccg cgtccagctg 300
 5 gatgagcgcg gccggcagcg cggggacttc tcgtgtggc tgcgccagc cggcgcgcg 360
 gacgccggcg agtaccgcg cacggtgcac ctcagggacc gcgccctctc ctgccgcctt 420
 10 cgtctgcgcg tgggccaggc ctcgatgact gccagcccc caggtctct caggacctt 480
 gactgggtca tttgaactg ctcctcagc gcacctgacc gccagcctc tgtgcattg 540
 ttccggagcc gtggccaggg ccgagtcct gtccagggt ccccatca ccacttagcg 600
 15 gaaagcttc tctctgcc ccatgtcgc ccatggact ctgggtctg gggctgcatc 660
 ctacactaca gagatggct caatgtctc atcatgata acctactgt tctgggtctg 720
 gagcccgcaa ctccttgac agtgtacgt ggagcagggt ccagggtgga gctgccctgc 780
 20 cgctgcctc ctgtgtggg gacctgtt ttcctactg ccaagtggg tctctctgg 840
 ggaggccctg acctctggt ggctggagac aatggcgact ttaccttcg actagaggat 900
 25 gtaagccagg cccaggctgg gacctacac tgccatatcc gtctacagg acagcagctc 960
 aatgccactg tcacttggc aatcatcaca gtgactccca aatccttgg gtcacctggc 1020
 tccctgggga agctgcttg tgaggtgact ccagcatctg gacaagaaca cttgtgtgg 1080
 30 agccccctga acacccatc ccagaggagt ttctaggac catggctgga gggccaggaa 1140
 gccagctcc ttccagcc ttggcaatgc cagctgcacc agggggagag gcttcttga 1200
 35 gcagcagtat acttcacaga actgtctag ccacaccacc atcatcacca t 1251

<210> 109
 <211> 1251
 40 <212> ДНК
 <213> штучна послідовність

<220>
 <223> рекомбінантна послідовність LAG-3 ECD-His6 бабуїна

45 <400> 109
 cccagccag gggctgagat ctcggtgtg tgggccagg agggggctcc tgccagctc 60
 ccctgcagcc ccacaatccc cctccaggat ctcagcctc tgcaagagc aggggtcact 120
 50 tggcagcatc aaccagacag tggcccgccc gctccgccc cggccaccc cccggccccc 180
 ggccatcgcc cggcgccgcc ctactcttg ggcccaggc cccgccgcta cacagtgtg 240
 55 agcgtgggtc ctggaggcct ggcagcggg aggtgcccc tgcagccccg cgtccagctg 300
 gatgagcgcg gccggcagcg cggggacttc tcgtgtggc tgcgccagc cggcgcgcg 360
 gacgccggcg agtaccgcg cacggtgcac ctcagggacc gcgccctctc ctgccgcctt 420
 60 cgtctgcgcg tgggccaggc ctcgatgact gccagcccc caggtctct caggacctt 480
 gactgggtca tttgaactg ctcctcagc gcacctgacc gccagcctc tgtgcattg 540
 65 ttccggagcc gtggccaggg ccaagtcct gtccaggagt ccccatca ccacttagcg 600
 gaaagcttc tctctgcc ccatgtcgc ccatggact ctgggtctg gggctgcatc 660

ctcacctaca gagatggctt caatgtctcc atcatgtata acctcactgt tctgggtctg 720
 5 gagcccaaa ctcccttgac agtgtacgct ggagcagggt ccaggggtga gctgccctgc 780
 cgctgcctc ctgctgtggg gacccagtct ttccttactg ccaagtgggc tcctcctggg 840
 ggaggccctg acctcctggt ggttgagac aatggcaact ttaccctcg actagaggat 900
 10 gtaagccagg cccaggctgg gacctacatc tgccatatcc gtctacaggg acagcagctc 960
 aatgccactg tcacattggc aatcatcaca gtgactccca aatcctttgg gtcacctggc 1020
 tccttgggga agctgctttg tgaggtgact ccagcatctg gacaagaacg ctttgtgtgg 1080
 15 agccccctga acaccccatc ccagaggagt ttctcaggac cgtggctgga ggcccaggaa 1140
 gccagctcc ttcccagcc ttggcaatgc cagctgcacc agggggagag gcttcttga 1200
 20 gcagcagtat acttcacaga actgtctagc ccacaccacc atcatcacca t 1251

<210> 110
 <211> 57
 25 <212> ДНК
 <213> мишачий

<400> 110
 atgggctgga gctgcatcat cctgttctg gtggccaccg ctaccggagt gcacagc 57
 30

<210> 111
 <211> 60
 <212> ДНК
 35 <213> мишачий

<400> 111
 atggaatcac agaccagggt cctcatgttt cttctgctct gggtatctgg tgcctgtgca 60
 40

<210> 112
 <211> 48
 <212> ДНК
 <213> людина
 45

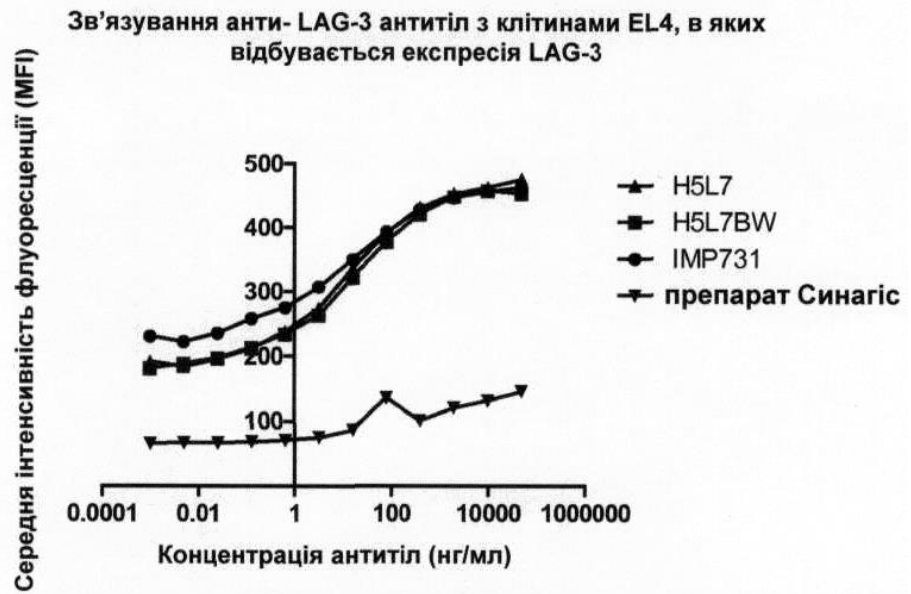
<400> 112
 atgccgtgc tgctactgct gccctgctg tgggcagggg cgctagct 48

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

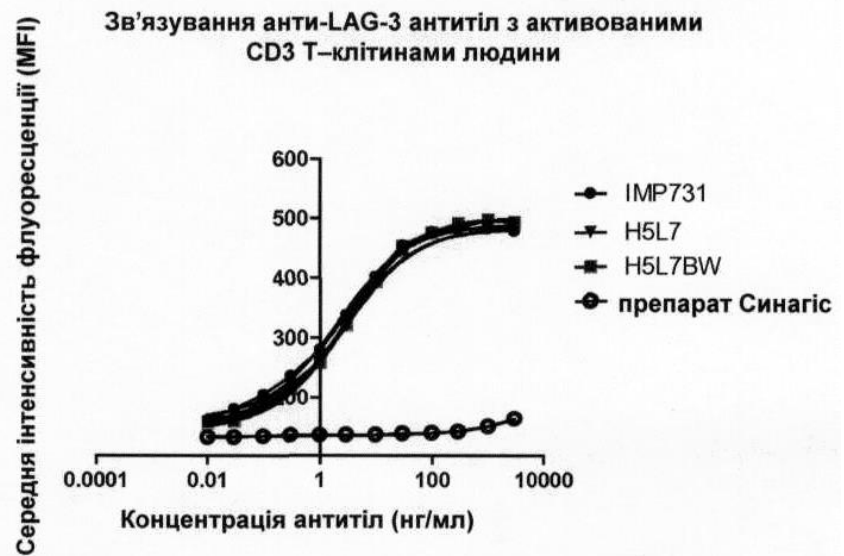
- 50 1. Антитіло або його фрагмент, здатне до зв'язування гена активації лімфоцитів 3 (LAG-3) і що містить CDRL1, CDRL2 та CDRL3 з послідовності SEQ ID NO: 5 та CDRH1, CDRH2 та CDRH3 з SEQ ID NO: 10.
- 55 2. Антитіло або його фрагмент за п. 1, що містить наступні CDR:
 CDRL1: SEQ ID NO: 1,
 CDRL2: SEQ ID NO: 2,
 CDRL3: SEQ ID NO: 3,
 CDRH1: SEQ ID NO: 6,
 CDRH2: SEQ ID NO: 7,
 60 CDRH3: SEQ ID NO: 8.
3. Антитіло або його фрагмент за п. 1 або 2, що містить а) варіабельний легкий ланцюг (VL) послідовності SEQ ID NO: 4 та б) варіабельний важкий ланцюг (VH) послідовності SEQ ID NO: 9.
4. Антитіло або його фрагмент за будь-яким з пп. 1-3, де антитіло або його фрагмент здатні до зв'язування LAG-3, що експресується на активованих Т-клітинах.

5. Антитіло або його фрагмент за будь-яким з пп. 1-4, де антитіло або його фрагмент здатні до виснаження LAG-3+ активованих Т-клітин людини.
6. Антитіло за будь-яким з пп. 1-5, що є гуманізованим антитілом.
7. Гуманізоване антитіло за п. 6, де гуманізоване антитіло містить константну ділянку IgG1 людини.
8. Гуманізоване антитіло за п. 7, що містить а) послідовність легкого ланцюга з принаймні 97 % ідентичності з SEQ ID NO: 5 та b) послідовність важкого ланцюга з принаймні 97 % ідентичності з SEQ ID NO: 10.
9. Гуманізоване антитіло за п. 8, що містить а) послідовність легкого ланцюга SEQ ID NO: 5 та b) послідовність важкого ланцюга SEQ ID NO: 10.
10. Гуманізоване антитіло за будь-яким з пп. 7-9, що є нефукозилованим.
11. Гуманізоване антитіло, що містить варіабельний легкий ланцюг (VL) послідовності SEQ ID NO: 4 та варіабельний важкий ланцюг (VH) послідовності SEQ ID NO: 9, та що не містить фукози на коровій вуглеводній структурі, прикріпленої до Asn297.
12. Ізольована молекула нуклеїнової кислоти, що кодує антитіло або його фрагмент за будь-яким з пп. 1-6 або гуманізоване антитіло за будь-яким з пп. 7-11.
13. Вектор експресії, що містить молекулу нуклеїнової кислоти за п. 12.
14. Клітина-хазяїн, що містить вектор експресії за п. 13.
15. Клітина-хазяїн, що містить вектор експресії за п. 13 та в якій ген FUT8, що кодує альфа-1,6-фукозилтрансферазу, було інактивовано в клітині-хазяїні.
16. Антитіло або його фрагмент, продуковані клітиною-хазяїном за п. 14 або 15.
17. Спосіб отримання антитіла або його фрагмента за будь-яким з пп. 1-6 або гуманізованого антитіла за будь-яким з пп. 7-11, що полягає у а) культивуванні клітини-хазяїна за п. 14 в умовах, прийнятних для експресії антитіла або його фрагмента або гуманізованого антитіла, та б) ізолюванні антитіла або його фрагмента або гуманізованого антитіла.
18. Спосіб отримання гуманізованого антитіла за п. 10 або 11, що полягає в а) культивуванні клітини-хазяїна за п. 15 в умовах, придатних для експресії гуманізованого антитіла, та в якому ген FUT8, що кодує альфа-1,6-фукозилтрансферазу, було інактивовано у рекомбінантній клітині-хазяїні, та б) ізолюванні гуманізованого антитіла.
19. Фармацевтична композиція, що містить а) антитіло або його фрагмент за будь-яким з пп. 1-6 або гуманізоване антитіло за будь-яким з пп. 7-11 та б) фармацевтично прийнятний носій.
20. Антитіло або його фрагмент за будь-яким з пп. 1-6 або гуманізоване антитіло за будь-яким з пп. 7-11 для застосування в терапії.
21. Антитіло або його фрагмент за будь-яким з пп. 1-6 або гуманізоване антитіло за будь-яким з пп. 7-11 для застосування у лікуванні автоімунного захворювання, вибраного з групи, що складається з псоріазу, хвороби Крона, ревматоїдного артриту, первинного біліарного цирозу, системного червоного вовчака (SLE), синдрому Шегрена, розсіяного склерозу, виразкового коліту та автоімунного гепатиту, інфекційного захворювання, алергічного захворювання або раку.
22. Антитіло або його фрагмент за будь-яким з пп. 1-6 або гуманізоване антитіло за будь-яким з пп. 7-11 для застосування у лікуванні виразкового коліту.

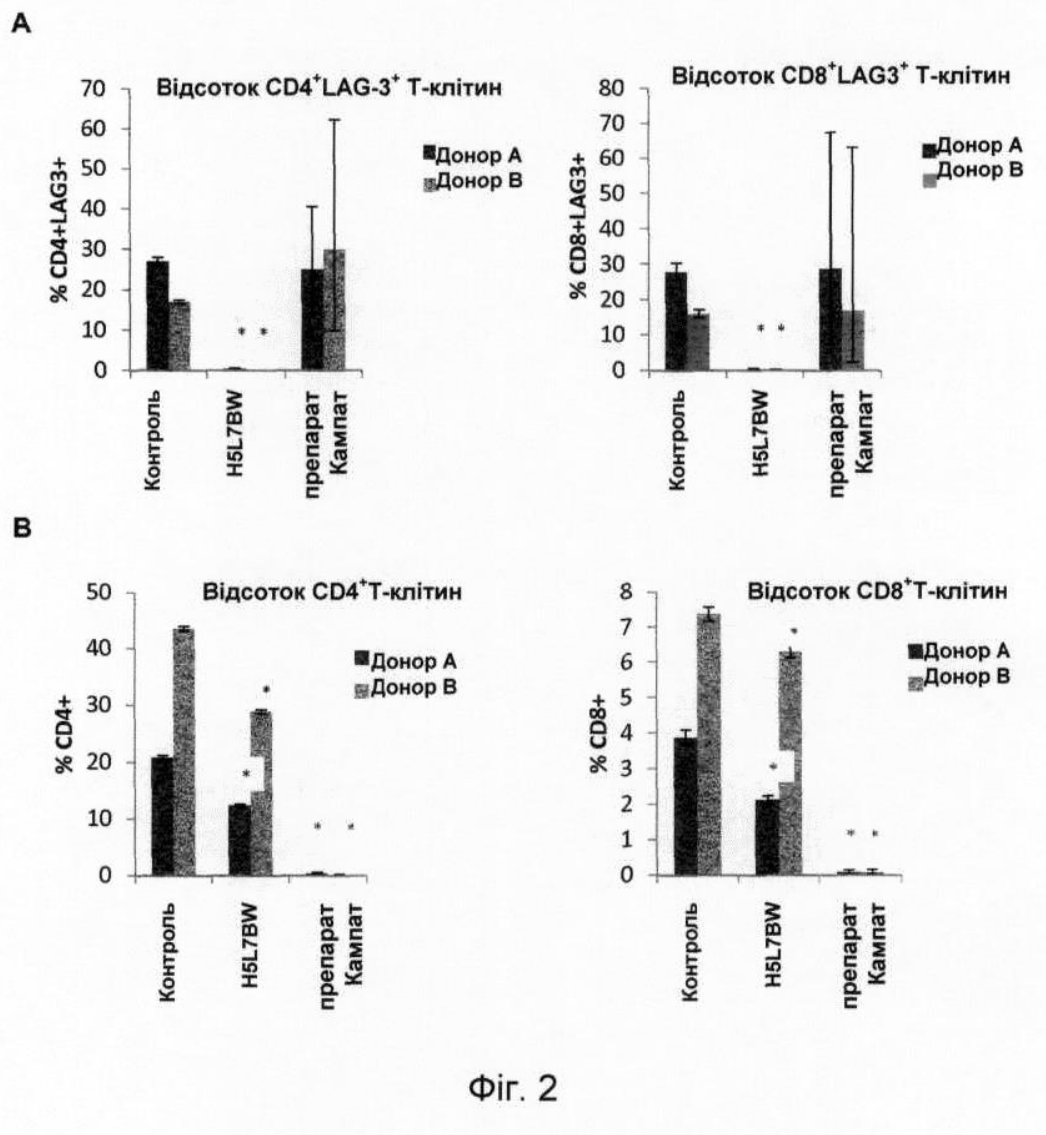
A

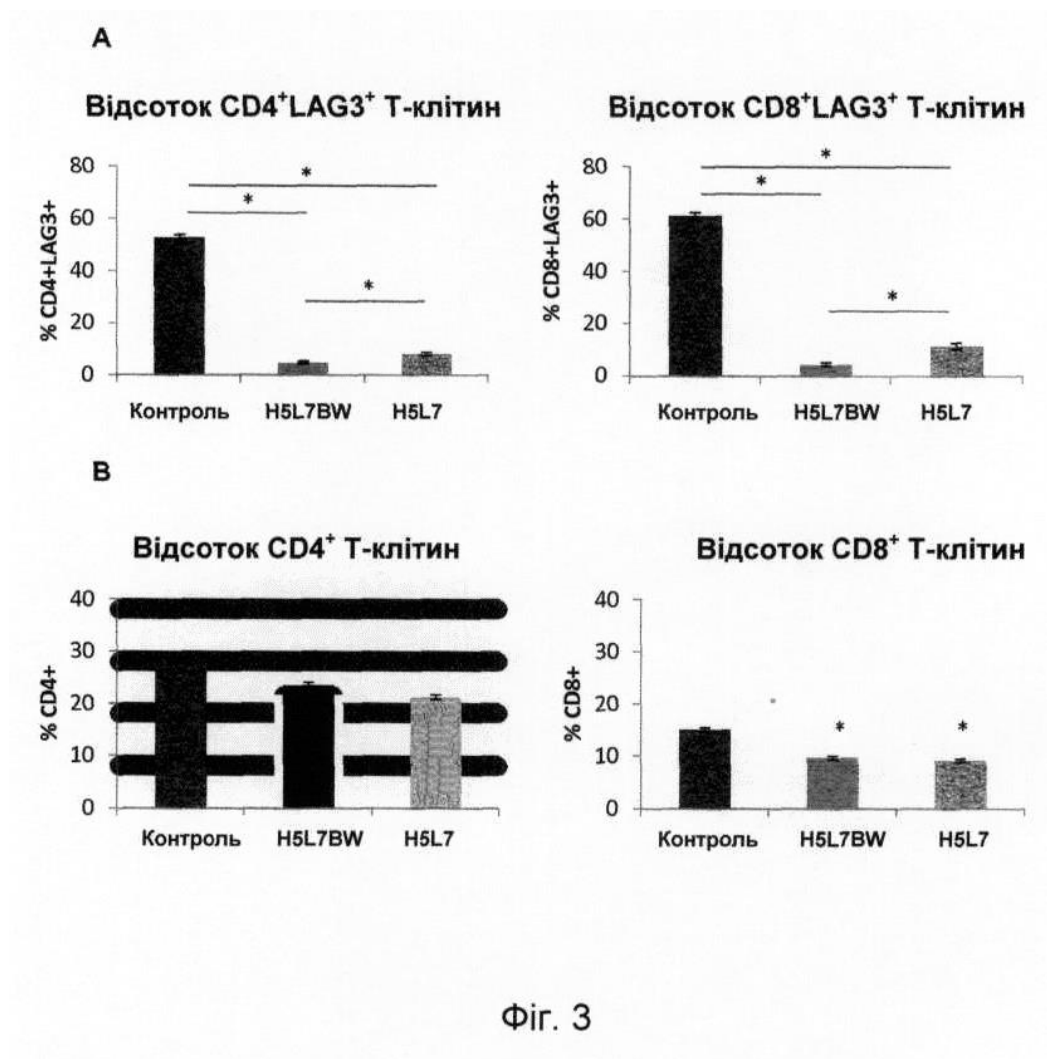


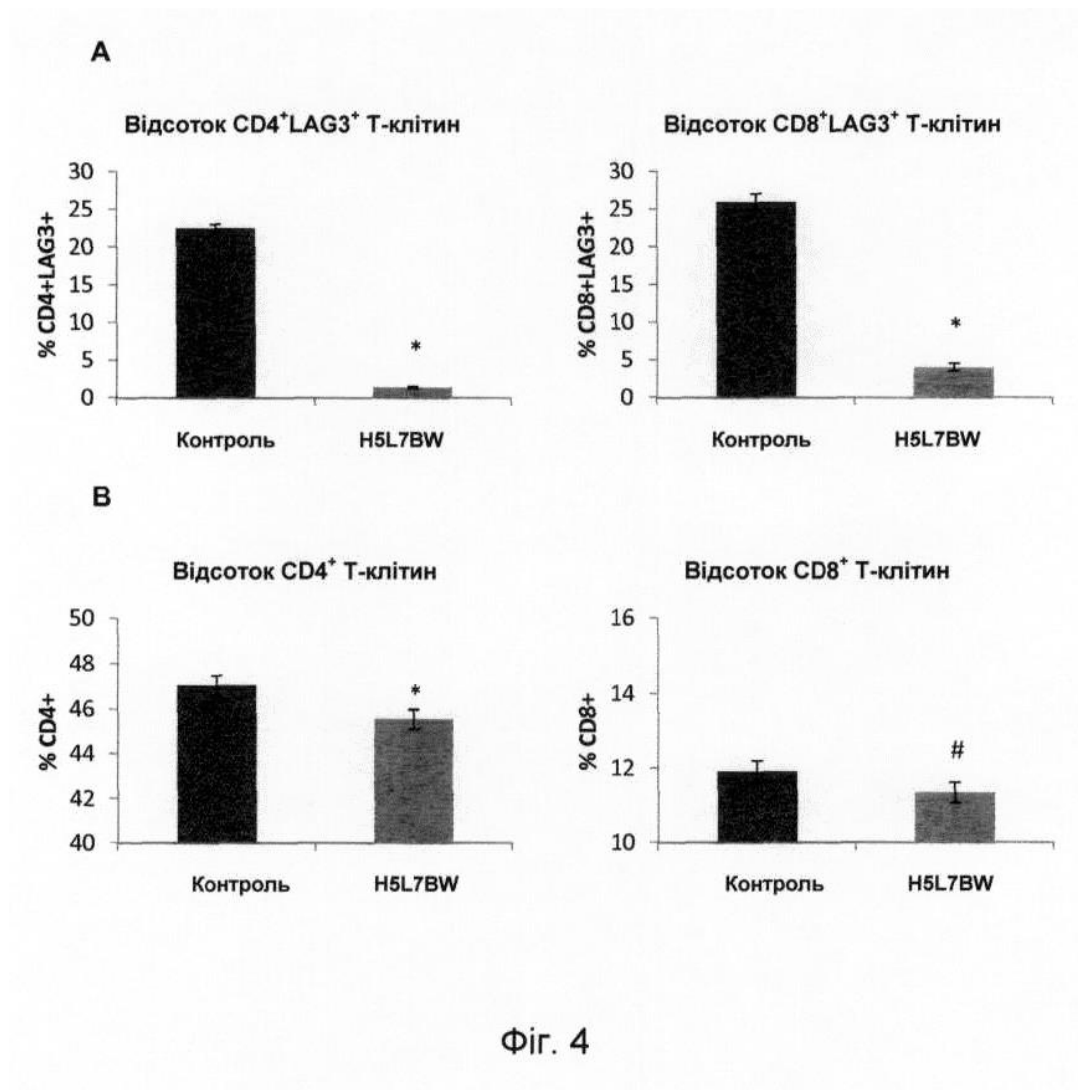
B

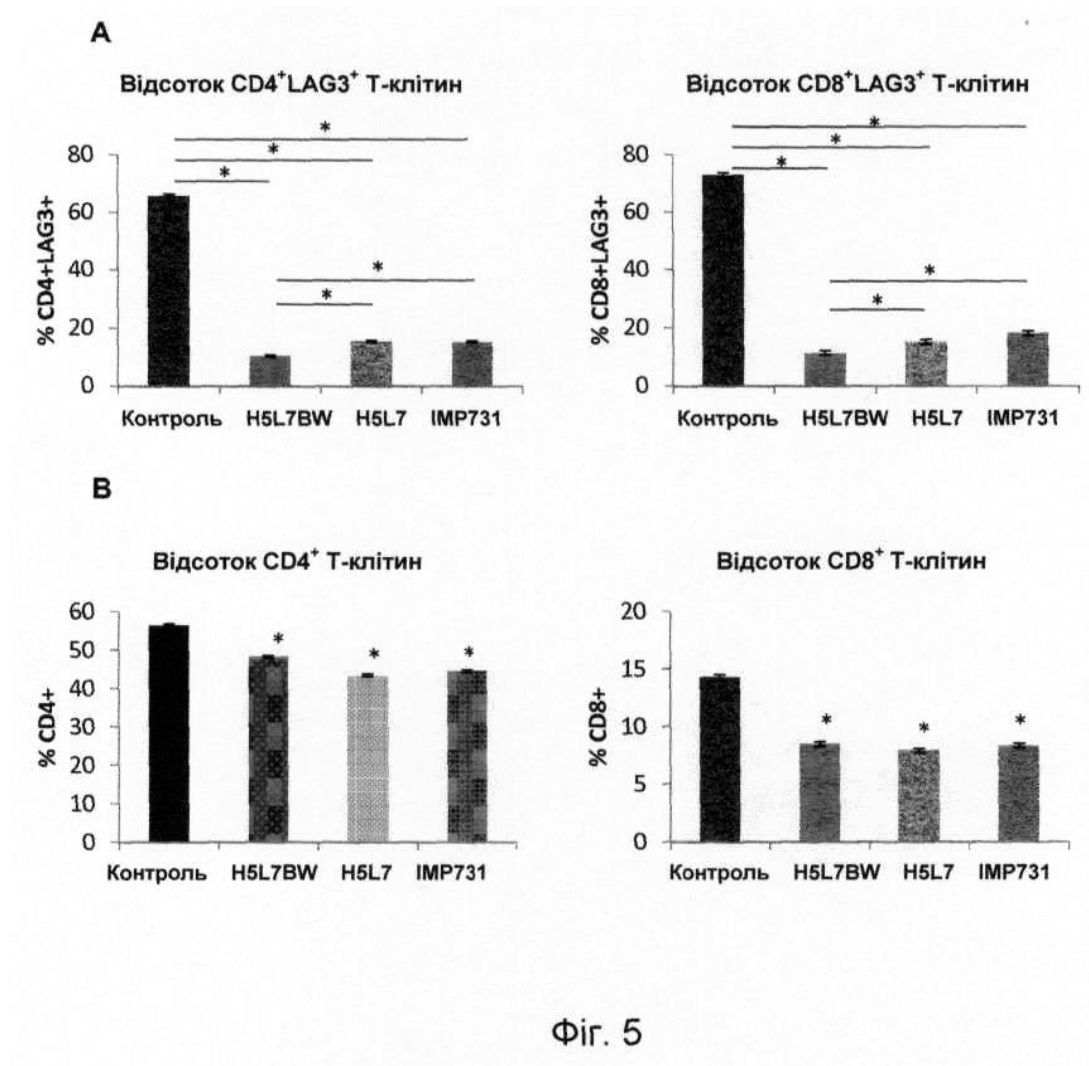


Фіг. 1









Комп'ютерна верстка М. Шамоніна

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601