

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201692539 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2017.04.28

(51) Int. Cl. C07K 16/18 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2015.06.26

(54) АНТИТЕЛА И АНТИГЕНСВЯЗЫВАЮЩИЕ ФРАГМЕНТЫ, КОТОРЫЕ
СПЕЦИФИЧНО СВЯЗЫВАЮТСЯ С БЕЛКОМ ТАУ, АССОЦИИРОВАННЫМ С
МИКРОТРУБОЧКАМИ

(31) 62/017,812; 62/017,789; 62/017,807;
62/017,746; 14179699.5; 14179706.8;
14179719.1; 14179739.9

(32) 2014.06.26; 2014.06.26; 2014.06.26;
2014.06.26; 2014.08.04; 2014.08.04;
2014.08.04; 2014.08.04

(33) US; US; US; US; EP; EP; EP; EP

(86) PCT/EP2015/064533

(87) WO 2015/197823 2015.12.30

(88) 2016.02.18

(71) Заявитель:
ЯНССЕН ВЭКЦИНС ЭНД
ПРЕВЕНШН Б.В. (NL)

(72) Изобретатель:
Вадиа Джехангир, Паскуал Габриель
(US), Уилльямсон Роберт Энтони,
Радосевич Катарина, Гудсмит Яап
(NL)

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

(57) Настоящее изобретение относится к антите-
лам и антигенсвязывающим фрагментам, которые
специфично связываются с белком тау, ассоцииро-
ванным с микротрубочками. Настоящее изобре-
тение также относится к диагностическим, профи-
лактическим и терапевтическим способам, в кото-
рых применяются антитела к тау-белку.

A1

201692539

201692539

A1

АНТИТЕЛА И АНТИГЕНСВЯЗЫВАЮЩИЕ ФРАГМЕНТЫ, КОТОРЫЕ СПЕЦИФИЧНО СВЯЗЫВАЮТСЯ С БЕЛКОМ ТАУ, АССОЦИИРОВАННЫМ С МИКРОТРУБОЧКАМИ

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к медицине. Настоящее изобретение, в частности, относится к антителам и антигенсвязывающим фрагментам, которые специфично связываются с белком тау, ассоциированным с микротрубочками. Настоящее изобретение также относится к диагностическим, профилактическим и терапевтическим способам, в которых применяются антитела к тау-белку.

Предпосылки изобретения

Деменция является синдромом, который может быть вызван целым рядом прогрессирующих расстройств, влияющих на память, мышление, поведение и способность выполнять повседневные действия. В настоящее время приблизительно 36 миллионов человек во всем мире страдают от деменции. По прогнозам количество людей с деменцией увеличится в два раза к 2030 году и больше чем в три раза до 115,4 миллиона человек к 2050 году. Болезнь Альцгеймера является наиболее распространенным типом деменции. На данный момент у одного из девяти человек в возрасте 65 лет и старше (11 процентов) и почти у половины тех, кто старше 85 лет, имеется болезнь Альцгеймера. Согласно Международной ассоциации болезни Альцгеймера текущие глобальные расходы на уход за этими пациентами превышают \$600 миллиардов в год. Эти расходы вероятно возрастут даже быстрее, чем распространенность заболевания, особенно в развивающихся странах, так как возникает больше установленных законом систем социальной защиты, и рост доходов приводит к повышению альтернативных издержек (Winblad, B and Jonsson, L, World Alzheimer Report 2010).

В головном мозге пациентов с АД в больших количествах присутствуют две аномальные структуры: амилоидные бляшки и нейрофибриллярные клубки. Особенно это касается определенных областей головного мозга, которые играют важную роль в отношении памяти. Также наблюдается значительная потеря нейронов и синапсов в коре головного мозга и в определенных подкорковых

областях. Как количество нейрофибриллярных клубков, так и потеря нейронов возрастают параллельно с продолжительностью и тяжестью заболевания (Gomez-Isla, t. et al, *Ann Neurol* 1997; 41:17-24) и было показано, что нейрофибриллярная нагрузка коррелирует с когнитивными нарушениями. (Braak, H. and Braak, E, *Neurobiol Aging*. 1997 Jul-Aug;18(4):351-7.

Нейрофибриллярные клубки являются внутринейрональными очагами, которые состоят из гиперфосфорилированных и нерастворимых скоплений тау-белка, ассоциированного с микротрубочками. Эти скопления являются гистопатологическим отличительным признаком многих нейродегенеративных заболеваний, которые известны под общим названием таупатий. Таупатии включают, например, болезнь Альцгеймера (AD), болезнь Пика (PiD), прогрессирующий надъядерный паралич (PSP), кортикобазальную дегенерацию (CBD) и лобно-височную лобарную дегенерацию (FTLD). При таупатиях у человека патология прогрессирует, распространяясь от одной области головного мозга к другой характерным для конкретного заболевания образом (Braak, H. and Braak, E, *Neurobiol Aging*. 1997 Jul-Aug;18(4):351-7, Raj et.al. *Neuron* 2012; 73:1204-1215, Seeley et.al. *Neuron* 2009; 62: 42-52., и Zhou et.al., *Neuron* 2012; 73:1216-1227), причем основной механизм этого пока не ясен.

Патологический тау-белок связан со многими таупатиями и может быть их причиной. В нормальной форме тау-белок является хорошо растворимым белком, ассоциированным с микротрубочками (Jeganathan et al., *Biochemistry* 2008; 47:10526-10539.), который связывается с микротрубочками и способствует их сборке (Drechsel et al., *Mol Biol Cell* 1992; 3:1141-1154.). Однако при таупатиях тау-белок становится гиперфосфорилированным, что приводит к его отсоединению от микротрубочек и, в конечном итоге, к скоплению в виде нейрофибриллярных клубков, которые визуализируются в пределах дистрофического нейрита и клеточных телец (Mandelkow and Mandelkow, *Cold Spring Harbor Perspect Med* 2, 2012: a006247). Количество патологического тау-белка коррелирует с прогрессирующей нейрональной дисфункцией, потерей синапсов и функциональными нарушениями у человека и в моделях на

трансгенных мышцах (Arriagada et al., *Neurology*. 1992 Mar;42(3 Pt 1):631-9, Bancher et al., *Neurosci Lett* 1993; 162:179-182., Polydoro et al., *J. Neuroscience* 2009; 29:10741-10749., и Small and Duff, *Neuron*. 2008 Nov 26;60(4):534-42). При том, что при болезни Альцгеймера мутации тау-белка не наблюдаются, мутации в гене тау-белка, по всей видимости, приводят к некоторым формам лобно-височной деменции (Cairns et al, *Am J Pathol*, 2007; 171: 227-40), при которых проявляются тау-положительные включения, и это означает, что дисфункции тау-белка достаточно для того, чтобы вызвать нейродегенерацию. Более того, патологический тау-белок, по-видимому, является неотъемлемой частью А β -индуцированной нейротоксичности в культуре клеток и моделях на трансгенных животных (Rapoport, M, *PNAS*, 2002; 99:9, 6364-6369., Roberson ED, et al, *Science*, 2007; 316:750-754, Nicholson AM, and Ferreira A, *J Neurosci* 2009; 29:4640-4651, Oakley H, *J Neurosci* 2006;26(40):10129-10140.).

Пассивную и активную иммунизацию против тау-белка анализировали на мышцах с использованием нескольких разных мышечных моделей, включая разные фосфо-тау-пептиды для активной иммунизации и антитела к тау-белку для пассивной иммунотерапии (Asuni AA, et al, *J Neurosci*. 2007;27(34):9115-9129., Sigurdsson EM. *Curr Alzheimer Res*. 2009;6(5):446-450., Boutajangout A, et al, *J Neurosci*. 2010;30(49):16559-16566., Rosenmann H, et al. *Arch Neurol*. 2006;63(10):1459-1467., Boimel M, et al, *Exp Neurol*. 2010;224(2): 472-485.). В первом сообщении, описывающем иммунизацию с использованием фосфорилированного тау-пептида длиной 30 аминокислот, были показаны влияние на соотношения растворимого и нерастворимого тау-белка, уменьшение образования клубка у иммунизированных мышей и функциональные положительные эффекты, наблюдаемые в поведенческом тесте у этих мышей (Boutajangout A. et al, *J. Neuroscience*, 2010; 30:16559-16566). Пассивная иммунизация с использованием хорошо изученных антител к тау-белку, которые вступают в реакцию с фосфорилированным Ser396 и Ser404 гиперфосфорилированного тау-белка на раннем патологическом конформационном эпитопе тау-белка, подтвердила

результаты, полученные в исследованиях с активной иммунизацией. На мышах, обработанных этими антителами, были показаны значительное снижение количества патологического тау-белка, которое измеряли посредством биохимических способов и гистологических методик, а также значительная отсрочка развития нарушения, связанного с потерей двигательной функции, которую оценивали в поведенческих тестах. (Boutajangout A, et al, J Neurochem. 2011;118(4):658-667., Chai X, et al. J Biol Chem. 2011;286(39):34457-34467.)

На сегодняшний день способы терапии, направленные на тау-белок, анализировали только на мышинных моделях. Но принимая во внимание тяжесть таупатий в целом и затраты общества, связанные с болезнью Альцгеймера в частности, все еще существует потребность в эффективных средствах диагностики, мониторинга, предупреждения и лечения таупатий.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение предусматривает антитела, содержащие антигенсвязывающую вариабельную область, которая специфично связывается с тау-белком. Настоящее изобретение, в частности, предусматривает антитела к тау-белку и их антигенсвязывающие фрагменты, которые обнаруживают тау-белок в нормальной ткани головного мозга человека или обнаруживают отложения тау-белка в ткани головного мозга человека с болезнью Альцгеймера (AD) и с прогрессирующим надъядерным параличом (PSP). В некоторых вариантах осуществления антитела к тау-белку и их антигенсвязывающие фрагменты связываются с рекомбинантным тау-белком и/или PHF-тау-белком в ходе вестерн-блот-анализа.

Настоящее изобретение дополнительно предусматривает химерные антитела, содержащие антигенсвязывающую вариабельную область из встречающегося в природе антитела человека, которая специфично связывается с тау-белком, и рекомбинантную константную область IgG1 человека, где константная область химерного антитела является отличной от встречающегося в природе антитела. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает химерные антитела к тау-белку и их антигенсвязывающие фрагменты, которые обнаруживают тау-белок в

нормальной ткани головного мозга человека, но не обнаруживают отложения тау-белка в ткани головного мозга человека с болезнью Альцгеймера (AD) и с прогрессирующим надъядерным параличом (PSP).

В некоторых вариантах осуществления (химерные) антитела к тау-белку и их антигенсвязывающие фрагменты связываются с рекомбинантным тау-белком и/или PHF-тау-белком в ходе вестерн-блот-анализа. В некоторых вариантах осуществления антитела к тау-белку и их антигенсвязывающие фрагменты не связываются с рекомбинантным тау-белком или PHF-тау-белком в ходе ELISA. Антитела и антигенсвязывающие фрагменты предпочтительно способны специфично связываться с тау-пептидом. В некоторых вариантах осуществления антитела и антигенсвязывающие фрагменты предпочтительно способны специфично связываться с фосфорилированным тау-пептидом, но не связываются с пептидом, когда он не является фосфорилированным. В определенных вариантах осуществления антитела к тау-белку не являются встречающимися в природе. Предпочтительно, антитела являются антителами человека.

Антитела и антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению являются применимыми в качестве диагностических, профилактических и/или терапевтических средств, как отдельно, так и в комбинации с другими диагностическими, профилактическими и/или терапевтическими средствами.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к антителу к тау-белку, содержащему антигенсвязывающий участок CDR1-области тяжелой цепи с SEQ ID NO:163, CDR2-области тяжелой цепи с SEQ ID NO:164 и CDR3-области тяжелой цепи с SEQ ID NO:165, CDR1-области легкой цепи с SEQ ID NO:166, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:167 и CDR3-области легкой цепи с SEQ ID NO:168.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к антителу к тау-белку, содержащему антигенсвязывающий участок CDR1-области тяжелой цепи с SEQ ID NO:169, CDR2-области тяжелой цепи с SEQ ID NO:170 и CDR3-области тяжелой цепи с SEQ ID NO:171, CDR1-области легкой цепи с SEQ ID NO:172, CDR2-области легкой цепи с SEQ ID NO:173 и CDR3-области легкой цепи с

SEQ ID NO:174.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к антителу к тау-белку, содержащему антигенсвязывающий участок CDR1-области тяжелой цепи с SEQ ID NO:175, CDR2-области тяжелой цепи с SEQ ID NO:176 и CDR3-области тяжелой цепи с SEQ ID NO:177, CDR1-области легкой цепи с SEQ ID NO:178, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:179 и CDR3-области легкой цепи с SEQ ID NO:180.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к антителу к тау-белку, содержащему антигенсвязывающий участок CDR1-области тяжелой цепи с SEQ ID NO:181, CDR2-области тяжелой цепи с SEQ ID NO:182 и CDR3-области тяжелой цепи с SEQ ID NO:183, CDR1-области легкой цепи с SEQ ID NO:172, CDR2-области легкой цепи с SEQ ID NO:173 и CDR3-области легкой цепи с SEQ ID NO:184.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к антителу к тау-белку, содержащему антигенсвязывающий участок CDR1-области тяжелой цепи с SEQ ID NO:185, CDR2-области тяжелой цепи с SEQ ID NO:186 и CDR3-области тяжелой цепи с SEQ ID NO:187, CDR1-области легкой цепи с SEQ ID NO:188, CDR2-области легкой цепи с SEQ ID NO:173 и CDR3-области легкой цепи с SEQ ID NO:189.

Согласно еще одному аспекту настоящее изобретение относится к антителу к тау-белку, содержащему антигенсвязывающий участок CDR1-области тяжелой цепи с SEQ ID NO:190, CDR2-области тяжелой цепи с SEQ ID NO:191 и CDR3-области тяжелой цепи с SEQ ID NO:192, CDR1-области легкой цепи с SEQ ID NO:193, CDR2-области легкой цепи с SEQ ID NO:194 и CDR3-области легкой цепи с SEQ ID NO:195.

Согласно еще одному аспекту настоящее изобретение относится к антителу к тау-белку, содержащему антигенсвязывающий участок CDR1-области тяжелой цепи с SEQ ID NO:196, CDR2-области тяжелой цепи с SEQ ID NO:197 и CDR3-области тяжелой цепи с SEQ ID NO:198, CDR1-области легкой цепи с SEQ ID NO:199, CDR2-области легкой цепи с SEQ ID NO:173 и CDR3-области легкой цепи с SEQ ID NO:200.

Согласно еще одному аспекту настоящее изобретение относится к антителу к тау-белку, содержащему антигенсвязывающий участок CDR1-области тяжелой цепи с SEQ ID NO:213, CDR2-области тяжелой цепи с SEQ ID NO:214 и CDR3-области тяжелой цепи с SEQ ID NO:215, CDR1-области легкой цепи с SEQ ID NO:216, CDR2-области легкой цепи с SEQ ID NO:173 и CDR3-области легкой цепи с SEQ ID NO:217.

Согласно дополнительному аспекту настоящее изобретение относится к антителу к тау-белку, содержащему антигенсвязывающий участок CDR1-области тяжелой цепи с SEQ ID NO:213, CDR2-области тяжелой цепи с SEQ ID NO:214 и CDR3-области тяжелой цепи с SEQ ID NO:215, CDR1-области легкой цепи с SEQ ID NO:218, CDR2-области легкой цепи с SEQ ID NO:174 и CDR3-области легкой цепи с SEQ ID NO:217.

Согласно дополнительному аспекту настоящее изобретение относится к антителу к тау-белку, содержащему антигенсвязывающий участок CDR1-области тяжелой цепи с SEQ ID NO:219, CDR2-области тяжелой цепи с SEQ ID NO:220 и CDR3-области тяжелой цепи с SEQ ID NO:221, CDR1-области легкой цепи с SEQ ID NO:218, CDR2-области легкой цепи с SEQ ID NO:173 и CDR3-области легкой цепи с SEQ ID NO:217.

Настоящее изобретение дополнительно относится к антигенсвязывающим фрагментам указанных выше антител.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к антителу к тау-белку, содержащему антигенсвязывающий участок вариабельной области тяжелой цепи (VH) с SEQ ID NO: 87, 91, 95, 99, 103, 107, 111, 123, 127 или 131 и антигенсвязывающий участок вариабельной области легкой цепи (VL) с SEQ ID NO: 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 124, 128 или 132, и к его антигенсвязывающим фрагментам.

Согласно дополнительному аспекту настоящее изобретение относится к антителу к тау-белку, содержащему вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 87, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 88, и к его антигенсвязывающим фрагментам. Согласно

дополнительному аспекту настоящее изобретение относится к антителу к тау-белку, содержащему переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 91, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 92, и к его антигенсвязывающим фрагментам. Согласно дополнительному аспекту настоящее изобретение относится к антителу к тау-белку, содержащему переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 95, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 96, и к его антигенсвязывающим фрагментам. Согласно дополнительному аспекту настоящее изобретение относится к антителу к тау-белку, содержащему переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 99, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 100, и к его антигенсвязывающим фрагментам. Согласно дополнительному аспекту настоящее изобретение относится к антителу к тау-белку, содержащему переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 103, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 104, и к его антигенсвязывающим фрагментам. Согласно дополнительному аспекту настоящее изобретение относится к антителу к тау-белку, содержащему переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 107, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 108, и к его антигенсвязывающим фрагментам. Согласно дополнительному аспекту настоящее изобретение относится к антителу к тау-белку, содержащему переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 111, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 112, и к его антигенсвязывающим фрагментам. Согласно дополнительному аспекту настоящее изобретение относится к антителу к тау-белку, содержащему переменную область тяжелой

цепи, содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 123, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 124, и к его антигенсвязывающим фрагментам. Согласно дополнительному аспекту настоящее изобретение относится к антителу к тау-белку, содержащему переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 127, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 128, и к его антигенсвязывающим фрагментам. Согласно дополнительному аспекту настоящее изобретение относится к антителу к тау-белку, содержащему переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 131, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 132, и к его антигенсвязывающим фрагментам.

В одном варианте осуществления константная область тяжелой цепи IgG1 состоит из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 83. В другом варианте осуществления константная область легкой цепи IgG1 состоит из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 84.

Настоящее изобретение также предусматривает молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующие антитела или их антигенсвязывающие фрагменты. Другой аспект настоящего изобретения представлен вектором, содержащим молекулы нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению. Дополнительным объектом настоящего изобретения является клетка-хозяин, содержащая вектор по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также предусматривает способ получения антитела к тау-белку, включающий культивирование клетки-хозяина по настоящему изобретению и выделение антитела, полученного с помощью клетки-хозяина.

Настоящее изобретение дополнительно предусматривает функциональные варианты антител и иммуноконъюгаты, содержащие антитело и/или его антигенсвязывающий фрагмент.

Настоящее изобретение дополнительно предусматривает композиции и наборы, которые содержат одно или несколько антител

по настоящему изобретению и/или их антигенсвязывающие фрагменты. Настоящее изобретение дополнительно предусматривает диагностические, профилактические и терапевтические способы, в которых используют антитела к тау-белку. Профилактические и терапевтические способы включают введение людям-субъектам антител к тау-белку и/или их антигенсвязывающих фрагментов для предупреждения или лечения таупатии и/или заболеваний или состояний, опосредованных тау-белком, и/или уменьшения интенсивности одного или нескольких симптомов таупатии. Для комбинированной терапии можно применять комбинации множества разных антител к тау-белку и/или их антигенсвязывающих фрагментов с другими антителами к тау-белку. Также предусмотрены композиции, содержащие антитела к тау-белку и/или их антигенсвязывающие фрагменты в комбинации с другими профилактическими или терапевтическими средствами.

В некоторых вариантах осуществления антитела по настоящему изобретению уникальны тем, что вариабельные области выделены из В-клеток памяти, специфичных в отношении тау-белка, от здоровых индивидуумов и обнаруживают отложения тау-белка в головном мозге человека с болезнью Альцгеймера, но не обнаруживают тау-белок в нормальной ткани головного мозга человека и являются фосфозависимыми, а также связываются с тау-пептидом ptau 194-212 (SEQ ID NO: 315), или ptau 200-217 (SEQ ID NO: 319), или ptau 59-78 (SEQ ID NO: 323), или ptau 406-429 (SEQ ID NO: 326). В других вариантах осуществления антитела уникальны тем, что вариабельные области выделены из В-клеток памяти, специфичных в отношении тау-белка, от здоровых индивидуумов, и обнаруживают отложения тау-белка в головном мозге человека с болезнью Альцгеймера, и обнаруживают тау-белок в нормальной (т. е. здоровой) ткани головного мозга человека, и являются преимущественно фосфонезависимыми и связываются с тау-пептидом tau 204-221 (SEQ ID NO: 318) или tau 221-253 (SEQ ID NO: 367). В некоторых других вариантах осуществления антитела по настоящему изобретению уникальны тем, что вариабельные области выделены из В-клеток памяти, специфичных в отношении тау-белка, от индивидуумов с болезнью Альцгеймера, и являются фосфозависимыми, и связываются

с фосфорилированным тау-пептидом ptau 406-429 (SEQ ID NO:326), и не связываются с нефосфорилированным тау-пептидом tau 389-441 (SEQ ID NO:327)

Краткое описание графических материалов

На **фигурах 1a-t** показана реактивность СВТАУ-7.1, 8.1, 16.1, 18.1, 20.1, 22.1, 24.1, 27.1, 28.1, 41.1, 41.2, 42.1, 43.1, 44.1, 45.1, 46.1, 47.1, 47.2 и 49.1 в отношении соответствующего родственного и неродственного пептида.

На **фигурах 2a-j** показана реактивность СВТАУ-7.1, 8.1, 16.1, 18.1, 20.1, 22.1, 24.1, 27.1 и 28.1 в отношении рекомбинантного тау-белка (rTau), обогащенных очищенных иммуноаффинным способом спаренных спиральных филаментов (ePHF) и очищенных иммуноаффинным способом спаренных спиральных филаментов (iPHF) в ходе ELISA. В качестве положительного контроля использовали mAb к тау-белку - AT8.

На **фигуре 3** показана иммунореактивность СВТАУ-7.1, 18.1, 22.1, 24.1, 27.1 и 28.1 в отношении rtau, ePHF и iPHF в ходе вестерн-блот-анализа.

На **фигурах 4a-g** показано эпитопное картирование СВТАУ-27.1, 28.1, 43.1, 46.1, 47.1, 47.2 и 49.1 с использованием перекрывающихся пептидов, которые соответствуют областям 42-103 и 299-369 tau441 человека.

На **фигурах 5a-d** показаны результаты иммуногистохимического исследования для mAb СВТАУ, подробно описанных в данной заявке. На **фигурах 5a-b** показано иммуноокрашивание с использованием СВТАУ-7.1, 8.1, 16.1, 18.1, 20.1, 22.1, 24.1, 27.1 и 28.1 срезов ткани гиппокампа и кортикальной ткани без AD в сравнении с тканью с AD, соответственно. На **фигуре 5c** показано иммуноокрашивание с использованием СВТАУ-7.1, 8.1, 16.1, 18.1, 20.1, 22.1 и 24.1 срезов кортикальной ткани без PSP и с PSP. На **фигуре 5d** показано иммуноокрашивание с использованием СВТАУ-43.1, 46.1, 47.2 и 49.1 в отношении срезов кортикальной ткани без AD и с AD.

На **фигуре 6a** показана иммунореактивность СВТАУ-28.1 и контрольных mAb в отношении срезов ткани гиппокампа без AD (мужчина в возрасте 54 лет; без клинических симптомов) и с AD

(женщина латиноамериканского происхождения в возрасте 93 лет).

На **фигуре 6b** показана реактивность СВТАУ-28.1 и контрольных mAb в отношении срезов ткани гиппокампа с AD (женщина латиноамериканского происхождения в возрасте 93 лет) в случае обработки фосфатазой из кишечника теленка и без обработки.

На **фигуре 7** показана реактивность СВТАУ-28.1 и mAb к фосфотау-белку, AT8, в отношении iPHF (очищенных иммуноаффинным способом спаренных спиральных филаментов) и образцов iPHF, обработанных фосфатазой из кишечника теленка.

На **фигурах 8a-e** показана реактивность СВТАУ-27.1, 28.1, 43.1, 46.1, 47.1, 47.2 и 49.1 в отношении тау-фосфопептидов, подробно описанных в таблицах 30-34.

Подробное описание изобретения

Определения

Ниже даны определения терминов, используемых в настоящем изобретении.

Предусматривается, что вслед за применяемым в настоящем документе выражением "включенный" или "включающий" следуют слова "без ограничения".

Используемый в данном документе термин "тау-белок" используют взаимозаменяемо с конкретным указанием нативной мономерной формы тау-белка. Термин "тау-белок" также используют для того, чтобы в целом обозначить другие конформеры тау-белка, например, олигомеры или агрегаты тау-белка. Термин "тау-белок" также используют для обозначения совокупности всех типов и форм тау-белка. По причине альтернативного сплайсинга в головном мозге человека присутствует 6 изоформ тау-белка. Эти изоформы различаются отсутствием или наличием одной или двух вставок 29 аминокислот, кодируемых экзонами 2 и 3 в аминоконцевой части, в комбинации с тремя (R1, R3 и R4) или четырьмя (R1-R4) областями повторов в карбоксиконцевой части. Домен, связывающий микротрубочки, кодируется экзоном 10. Изоформы тау-белка у взрослого человека включают самый длинный компонент из 441 аминокислоты (SEQ ID NO:1), или 4R/2N, компонент из 410 аминокислот (SEQ ID NO:2), или 3R/2N, компонент из 412

аминокислот (SEQ ID NO:3), или 4R/1N, компонент из 381 аминокислоты (SEQ ID NO:4), или 3R/1N, и компонент из 383 аминокислот (SEQ ID NO:5), или 4R/0N. Самая короткая изоформа из 352 аминокислот (SEQ ID NO:6), или 3R/0N, обнаружена в головном мозге плода и, таким образом, ее называют эмбриональной изоформой тау-белка.

Аминокислотную последовательность тау-белка "дикого типа", представленную изоформой из 441 аминокислоты (SEQ ID NO:1), также называют "tau441", "4R/2N", "hTau40", "TauF", "Tau-4" или "полноразмерный тау-белок".

Термин "рекомбинантный тау-белок" в данном документе относится к самой длинной изоформе тау-белка в головном мозге человека (SEQ ID NO:1), экспрессированной в *E. coli* и очищенной до гомогенности или почти до гомогенности (Barghorn S., Meth Mol Biol 2004 299:35-51). Рекомбинантный тау-белок является растворимым и нефосфорилированным.

Термин "нейрофибриллярный клубок" (NFT) относится к патологическим структурам, впервые описанным Альцгеймером в головном мозге пациента с деменцией. NFT состоит из упорядоченно расположенных субъединиц, которые называются спаренными спиральными филаментами, агрегатами гиперфосфорилированного белка тау, которые наиболее широко известны как основной маркер болезни Альцгеймера.

Используемый в данном документе термин "спаренный спиральный филамент тау-белка" или "PHF-тау-белок", относится к широко известным агрегатами тау-белка, которые составляют патологические структуры, называемые нейрофибриллярными клубками (NFT), впервые описанные Альцгеймером в головном мозге пациента с деменцией. Они также присутствуют при многих других заболеваниях, известных как таупатии.

"Обогащенный PHF-тау-белок" или "ePHF тау-белок" получают в соответствии с протоколом Greenberg и Davies, как описано в примерах. PHF-тау-белок обогащают при 27200 x g из супернатантов, содержащих 0,8 M NaCl, за счет использования его нерастворимости в цвиттерионных детергентах (Kosik, K. S., et al. (1986) PNAS USA 83, 4044-4048, Rubenstein, R., et al (1986)

Brain Res. 372, 80-88) и меркаптоэтанол. В PHF, выделенных с использованием цвиттерионных детергентов, по всей видимости, сохраняются антигенные детерминанты, которые могут быть утрачены в ходе выделения нейрофибриллярных клубков, нерастворимых в SDS, и при этом они схожи по структуре и имеют многие антигенные свойства при сравнении с PHF в NFT. "Очищенный иммуноаффинным способом PHF-тау-белок" или "iPHF тау-белок" является аффинно очищенным с помощью моноклонального антитела к тау-белку. Такие протоколы предусматривают препараты PHF-тау-белка, в которых сохраняется классическая структура спаренного спирального филамента, определенная с помощью электронной микроскопии, и при этом они являются полностью растворимыми при низких концентрациях SDS (Jicha, G., 1997, 48(2):128-32). PHF-тау-белок также образуется из рекомбинантного тау-белка посредством индукции полимеризации in-vitro с использованием гепарина (Mandelkow, et al Methods in Molecular Biology 299:35-51(2004)). В качестве альтернативы, PHF-тау-белок выделяют с помощью многих других способов из головного мозга пациентов с AD с использованием протоколов, таких как описанные Rostagna и Ghiso (Rostagna, A. and Ghiso, J., Curr Protoc Cell Biol. Sep 2009; CHAPTER: Unit-3.3333.). Определяют характеристики выделенного PHF-тау-белка по его чистоте и состоянию гиперфосфорилирования с использованием антител, которые, как известно, вступают в реакцию с PHF-тау-белком. В стандартном препарате PHF-тау-белка гиперфосфорилированные полосы, мигрирующие при приблизительно 60, 64, 68 и 72кДа в ходе вестерн-блоттинга (Spillantini and Goedert Trends Neurosci 21:428-33, 1998), обнаруживают посредством антитела AT8, которое специфично связывается с гиперфосфорилированным PHF-тау-белком и не связывается с дефосфорилированным PHF-тау-белком.

Применяемый в данном документе термин "антитела" следует понимать в широком смысле, и он охватывает молекулы иммуноглобулина или антитела, включая поликлональные антитела, моноклональные антитела, в том числе мышьи, человеческие, адаптированные для человека, гуманизированные и химерные моноклональные антитела, биспецифичные или мультиспецифичные

антитела и фрагменты антител. Как правило, антитела представляют собой белки или пептидные цепи, которые проявляют специфичность связывания с определенным антигеном. Структуры антител являются широко известными. Иммуноглобулины можно отнести к пяти основным классам, а именно IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, в зависимости от аминокислотной последовательности константного домена тяжелой цепи. IgA и IgG дополнительно подразделены на изотипы IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. Легкие цепи антитела любого вида позвоночных животных можно отнести к одному из двух четко различающихся типов, а именно каппа (K) и лямбда (λ), исходя из аминокислотных последовательностей их константных доменов.

Термин "антигенсвязывающие фрагменты" означает часть интактного антитела. Примеры фрагментов антител включают Fab, Fab', F(ab')₂ и Fv-фрагменты, CDR, антигенсвязывающий участок, переменную область тяжелой или легкой цепи, диантитела, триантитела, молекулы одноцепочечных антител (scFv) и мультиспецифичные антитела, образованные по меньшей мере из двух интактных антител или их фрагментов, или (поли)пептиды, содержащие по меньшей мере фрагмент иммуноглобулина, которого достаточно для придания (поли)пептиду способности связывать антиген и т.д. Антигенсвязывающий фрагмент может содержать пептид или полипептид, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере из 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175, 200 или 250 смежных аминокислотных остатков из аминокислотной последовательности антитела. Антигенсвязывающие фрагменты можно получить путем синтеза или посредством ферментативного или химического расщепления интактных иммуноглобулинов, или их можно получить генноинженерным путем с использованием методик рекомбинантной ДНК. Способы получения хорошо известны из уровня техники и описаны, например, в *Antibodies: A Laboratory Manual*, Edited by: E. Harlow and D. Lane (1988), Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York, которое включено в данный документ посредством ссылки. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент могут иметь один или несколько участков связывания. При наличии

более одного участка связывания участки связывания могут быть идентичны друг другу или они могут отличаться.

Вариабельная область легкой или тяжелой цепи иммуноглобулина состоит из "каркасной" области, которая прерывается "антигенсвязывающими участками". Антигенсвязывающие участки определены с использованием множества терминов, приведенных ниже. (i) Определяющие комплементарность участки (CDR) основаны на вариабельности последовательности (Wu and Kabat J Exp Med 132:211-50, 1970). Как правило, антигенсвязывающий участок имеет три CDR в каждой вариабельной области (HCDR1, HCDR2 и HCDR3 в вариабельной области тяжелой цепи (VH) и LCDR1, LCDR2 и LCDR3 в вариабельной области легкой цепи (VL)) (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991). (ii) Термин "гипервариабельная область", "HVR" или "HV" относится к областям вариабельного домена антитела, которые являются гипервариабельными по структуре, как определено Chothia и Lesk (Chothia and Lesk J Mol Biol 96:901-17, 1987). Как правило, антигенсвязывающий участок имеет три гипервариабельные области в каждой VH (H1, H2, H3) и VL (L1, L2, L3). Chothia и Lesk относят структурно консервативные HV к "каноническим структурам". Системы нумерации, а также аннотации CDR и HV недавно были пересмотрены Abhinandan и Martin (Abhinandan and Martin Mol Immunol 45:3832-9, 2008). (iii) Другое определение областей, которые образуют антигенсвязывающий участок предложил Lefranc (Lefranc, et al. Dev Comp Immunol 27:55-77, 2003), исходя из сравнения V-доменов из иммуноглобулинов и Т-клеточных рецепторов. Международная база данных по иммуногенетике (The International ImMunoGeneTics database) (IMGT) (<http://www.imgt.org>) предусматривает стандартизованную нумерацию и определение этих областей. Соответствие между CDR, HV и картированием согласно IMGT описано Lefranc et al. Антигенсвязывающий участок можно также картировать исходя из частоты использования остатков, определяющих специфичность (SDRU) (Almagro J Mol Recognit 17:132-43, 2004), где остатки, определяющие специфичность (SDR),

относятся к аминокислотным остаткам иммуноглобулина, которые непосредственно участвуют в контакте с антигеном.

Kabat et al. также определили систему нумерации для последовательностей вариабельного домена, которая является применимой к любому антителу. Специалист в данной области техники может однозначно применить эту систему "нумерации по Kabat" по отношению к любой последовательности вариабельного домена, не полагаясь на какие-либо экспериментальные данные, помимо самой последовательности. Используемая в данном документе "нумерация по Kabat" относится к системе нумерации, изложенной в Kabat et al., U.S. Dept. of Health and Human Services, "Sequence of Proteins of Immunological Interest" (1983). Если конкретно не указано иное, упоминание нумерации определенных положений остатков аминокислот в антителе или антигенсвязывающем фрагменте, варианте или их производном по настоящему изобретению соответствует системе нумерации по Kabat, которая, однако, является теоретической и, в то же время, может не применяться к каждому антителу по настоящему изобретению. Например, в зависимости от положения первого CDR, следующие CDR могут быть сдвинуты в любом направлении.

"Каркас" или "каркасная последовательность" являются остальными последовательностями в пределах вариабельной области антитела, помимо тех, которые определены как последовательности антигенсвязывающего участка. Поскольку точное определение антигенсвязывающего участка можно получить при помощи множества методик картирования, как описано выше, точная каркасная последовательность зависит от определения антигенсвязывающего участка.

Используемый в данном документе термин "моноклональное антитело" (mAb) означает антитело (или фрагмент антитела), полученное из популяции практически однородных антител. Моноклональные антитела являются высокоспецифичными, при этом они обычно направлены против одной антигенной детерминанты.

Согласно одному аспекту антитело по настоящему изобретению является химерным человеческим антителом. Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением термины "химерное

человеческое антитело", или "рекомбинантное человеческое антитело" и т.п. используют для обозначения связывающей молекулы с антигенсвязывающими свойствами, которая происходит из человеческой клетки, т.е. антигенсвязывающий участок которой происходит из нуклеиновых кислот, полученных из человеческой клетки, такой как В-клетка, или частичную cDNA которой клонировали из mRNA человеческой клетки, например человеческой В-клетки памяти. Химерное антитело все еще является "человеческим", даже если в антителе были произведены аминокислотные замены, например, для улучшения биофизических или фармакокинетических характеристик. По сравнению с искусственно образованными антителами, подобными человеческим антителам, такими как фрагменты одноцепочечного антитела (scFv), полученные из фагового дисплея библиотеки антител или от мыши, экспрессирующей ксеногенные последовательности, химерное человеческое антитело по настоящему изобретению характеризуется (i) антигенсвязывающей областью, полученной с использованием иммунного ответа человека вместо имитации с использованием животных, т.е. антигенсвязывающая область была образована в ответ на природный тау-белок с его соответствующей конформацией в организме человека, и/или (ii) защитой индивидуума, или оно по меньшей мере является значимым для выявления присутствия тау-белка.

Антитела, которые происходят из библиотек иммуноглобулинов человека или из животных, трансгенных по одному или нескольким иммуноглобулинам человека и не экспрессирующих эндогенные иммуноглобулины, как описано ниже и, например, в патенте США № 5939598, выданном Kucherlapati et al., обозначают антитела, подобные человеческим антителам, с тем, чтобы отличить их от антител, полученных от человека, по настоящему изобретению.

Например, спаривание тяжелой и легкой цепей антител, подобных человеческим антителам, таких как синтетические и частично синтетические антитела, обычно выделенные из фагового дисплея, не обязательно отражает встречающееся в природе спаривание, которое происходит во встречающейся в природе В-клетке человека. Соответственно, Fab- и scFv-фрагменты,

полученные из библиотек с рекомбинантной экспрессией, использование которых является общеизвестным из предшествующего уровня техники, можно рассматривать как искусственные со всеми возможными ассоциированными с этим эффектами в отношении иммуногенности и стабильности. В отличие от этого, настоящее изобретение предусматривает антигенсвязывающие области антител с созревшей аффинностью к тау-белку от выбранных субъектов-людей, причем в некоторых вариантах осуществления они рекомбинантно экспрессируются как химеры с константной областью из обычного IgG1.

Используемый в данном документе термин "функциональный вариант" относится к антителу, которое содержит нуклеотидную и/или аминокислотную последовательность, которая изменена на один или несколько нуклеотидов и/или аминокислот в сравнении с нуклеотидными и/или аминокислотными последовательностями эталонного антитела, и которое способно конкурировать за специфичное связывание с партнером по связыванию, т.е. тау-белком, с эталонным антителом. Другими словами, модификации аминокислотной и/или нуклеотидной последовательности эталонного антитела существенно не влияют или не изменяют характеристики связывания антитела, кодируемого нуклеотидной последовательностью или содержащего аминокислотную последовательность, т.е. антитело все еще способно специфично распознавать и связывать свою мишень. Функциональный вариант может иметь модификации в консервативной последовательности, в том числе нуклеотидные и аминокислотные замены, присоединения и делеции. Примеры функциональных вариантов включают снижение риска наличия свободного цистеина или аминокислоты с потенциальной посттрансляционной модификацией в гипервариабельной области, а также конструирование Fc для увеличения/снижения аффинности связывания антитела IgG с FcRn, увеличения/снижения периода полужизни в сыворотке. Функциональный вариант также может быть образован из антитела в виде химерного или нехимерного изотипа человеческого IgG2, IgG3 или IgG4 или в виде химерного или нехимерного изотипа, полученного от другого вида. Функциональный вариант также может

представлять собой мутацию или мутации константных областей для увеличения образования биспецифичных антител. Эти модификации можно вводить с помощью стандартных методик, известных из уровня техники, таких как ПЦР, сайт-направленный мутагенез и ненаправленный опосредованный ПЦР мутагенез, и они могут включать природные, а также неприродные нуклеотиды и аминокислоты.

Используемый в данном документе термин "специфичное связывание" или "специфичное распознавание", который относится к взаимодействию антитела с его партнером по связыванию, например, с антигеном, означает, что взаимодействие зависит от присутствия определенной аминокислотной последовательности или структуры, например, антигенной детерминанты или эпитопа, у партнера по связыванию. Другими словами, антитело предпочтительно связывается с партнером по связыванию или распознает его, даже если партнер по связыванию присутствует в смеси с другими молекулами или организмами. Связывание может быть опосредовано ковалентными или нековалентными взаимодействиями или их комбинацией. Другими словами, термин "специфичное связывание" или "специфичное распознавание" означает, что антитело обладает специфичной иммунореактивностью по отношению к антигенной детерминанте или эпитопу и не является иммунореактивным по отношению к другим антигенным детерминантам или эпитопам. Антитело, которое (иммуно)специфично связывается с антигеном, может связываться с другими пептидами или полипептидами с более низкой аффинностью, как определено, например, посредством радиоиммунных анализов (RIA), иммуноферментных анализов (ELISA), BIACORE или других анализов, известных из уровня техники. Антитела или их фрагменты, которые специфично связываются с антигеном, могут характеризоваться перекрестной реактивностью с родственными антигенами, несущими такой же эпитоп. Предпочтительно, антитела или их фрагменты, которые специфично связываются с антигеном, не проявляют перекрестную реактивность с другими антигенами.

Используемый в данном документе термин "эпитоп" означает ту часть антигена, с которой контактируют петли CDR антитела.

"Структурный эпитоп" состоит из приблизительно 15-22 контактных остатков на поверхности антигена и включает много аминокислотных остатков, которые контактируют с большой группой остатков в CDR, совместно именуемых паратопом антитела. Непосредственный контакт между остатками эпитопа и паратопа осуществляется посредством электростатических сил, таких как водородные связи, солевые мостики, ван-дер-ваальсовы силы на гидрофобных поверхностях и геометрическая комплементарность. Зона взаимодействия имеет также связанные молекулы воды или другие кофакторы, которые способствуют специфичности и аффинности взаимодействий антиген-антитело. Энергия связывания комплекса антиген-антитело в основном опосредована небольшой совокупностью контактных остатков в зоне взаимодействия эпитопа-паратопа. Данные "остатки, важные с точки зрения энергии связывания" часто находятся в центре зоны взаимодействия эпитопа-паратопа и составляют функциональный эпитоп. Контактные остатки на периферии зоны взаимодействия, как правило, вносят незначительные вклады в энергию связывания; при этом их замены зачатую слабо влияют на связывание с антигеном. Таким образом, связывание или функциональная активность эпитопа предусматривает небольшую совокупность остатков, важных с точки зрения энергии связывания, расположенных в центре структурного эпитопа, с которыми контактируют CDR, определяющие специфичность. Определение функционального эпитопа на антигенном белке можно произвести с использованием нескольких способов, включая аланин-сканирующий мутагенез, или путем определения кристаллической структуры антигена с использованием антитела.

Эпитоп может быть линейным по своей природе или прерывистым эпитопом, например, конформационный эпитоп, который образован посредством пространственных взаимоотношений между несмежными аминокислотами антигена, а не линейным рядом аминокислот. Конформационный эпитоп предусматривает эпитопы, возникшие вследствие укладки антигена, при которой аминокислоты из различных участков линейной последовательности антигена находятся в непосредственной близости в 3-мерном пространстве. Для прерывистых эпитопов возможно получить связывание одного или

нескольких линейных пептидов с уменьшенной аффинностью к так называемому частичному эпитопу, например, распределенному по разным областям последовательности белка (Cragg, M. S. (2011) Blood 118 (2): 219-20.).

Используемый в данном документе термин "аффинность" относится к степени силы связывания отдельного эпитопа или частичного эпитопа с CDR связывающей молекулы, например, молекулы иммуноглобулина; см., например, Harlow et al., *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. (1988) на страницах 27-28. Используемый в данном документе термин "авидность" относится к общей стабильности комплекса между популяцией иммуноглобулинов и антигеном, то есть к объединенной силе функционального взаимодействия смеси иммуноглобулинов с антигеном; см., например, Harlow на страницах 29-34. Авидность связана как с аффинностью отдельных молекул иммуноглобулина в популяции со специфичными эпитопами, так и с валентностью иммуноглобулинов и антигена. Например, взаимодействие между бивалентным моноклональным антителом и антигеном с высокоповторяющейся структурой эпитопа, например, полимером, будет характеризоваться высокой авидностью. Аффинность или авидность антитела к антигену можно определить экспериментально с использованием подходящего способа; см., например, Berzofsky et al., "Antibody-Antigen Interactions" в *Fundamental Immunology*, Paul, W. E., Ed., Raven Press New York, N.Y. (1984), Kuby, Janis *Immunology*, W.H. Freeman and Company New York, N Y (1992), и способов, описанных в данном документе. Общие методики измерения аффинности антитела к антигену включают ELISA, RIA и поверхностный плазмонный резонанс. Измеренная аффинность определенного взаимодействия антитело-антиген может варьироваться при измерении в разных условиях, например, концентрация солей, pH. Таким образом, измерения аффинности и других антигенсвязывающих параметров, например, KD, IC50, предпочтительно проводят со стандартными растворами антитела и антигена и стандартным буфером.

Антитела или антигенсвязывающие фрагменты или их варианты по настоящему изобретению можно также описать или определить с

точки зрения их способности специфично обнаруживать присутствие антигена. Термин "обнаруживать" или "обнаружение" используют в наиболее широком смысле, так что он охватывает количественные, полуколичественные или качественные измерения в отношении целевой молекулы. Согласно одному аспекту антитела, описанные в данном документе, могут обеспечивать только определение наличия или отсутствия тау-полипептида в биологическом образце, например, посредством иммуногистохимической методики, и, таким образом, тау-полипептид является поддающимся обнаружению или, в качестве альтернативы, не поддающимся обнаружению в образце, как определено посредством данного способа.

Используемый в данном документе термин "фосфоспецифичное антитело" или "фосфозависимое антитело" означает специфичное антитело, в котором по меньшей мере часть или целый эпитоп основан на фосфорилированном аминокислотном остатке. Фосфоспецифичное или фосфозависимое антитело не обнаруживает нефосфорилированный антиген. Термин "фосфоселективное антитело" означает специфичное антитело, которое предпочтительно связывается с фосфорилированным остатком и имеет более высокую аффинность к фосфорилированному, чем к нефосфорилированному антигену. Термин "нефосфоселективное антитело" или "фосфонезависимое" означает специфичное антитело, которое предпочтительно связывается с нефосфорилированным остатком и имеет более высокую аффинность к нефосфорилированному, чем к фосфорилированному антигену. В определенных вариантах осуществления антитела к тау-белку по настоящему изобретению или их антигенсвязывающие фрагменты являются фосфозависимыми. В других определенных вариантах осуществления антитела к тау-белку по настоящему изобретению или их антигенсвязывающие фрагменты являются фосфонезависимыми.

Термин "полинуклеотид" предназначен для охвата как единичной нуклеиновой кислоты, так и множества нуклеиновых кислот, и относится к выделенной молекуле или конструкции нуклеиновой кислоты, например, информационной РНК (mRNA) или плазмидной ДНК (pDNA). Полинуклеотид может содержать обычную фосфодиэфирную связь или нетрадиционную связь (например, амидную

связь, такую как обнаруженная в пептидных нуклеиновых кислотах (PNA)). Термин "молекула нуклеиновой кислоты" относится к любой одной или нескольким частям нуклеиновой кислоты, например, фрагментам ДНК или РНК, присутствующим в полинуклеотиде. Под "выделенной" нуклеиновой кислотой или полинуклеотидом подразумевают молекулу нуклеиновой кислоты, ДНК или РНК, которая была извлечена из ее нативной окружающей среды. Например, рекомбинантный полинуклеотид, кодирующий антитело, содержащийся в векторе, считается выделенным для целей настоящего изобретения.

В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид или нуклеиновая кислота представляет собой ДНК. В случае ДНК, полинуклеотид, содержащий нуклеиновую кислоту, которая кодирует полипептид, обычно может содержать промотор и/или другие элементы контроля транскрипции или трансляции, функционально связанные с одной или несколькими кодирующими областями. Функциональная связь наблюдается, когда область, кодирующая продукт гена, например, полипептид, ассоциирована с одним или несколькими регуляторными последовательностями таким образом, чтобы экспрессия продукта гена находилась под влиянием или контролем регуляторной последовательности(ей). Таким образом, промоторная область будет функционально связанной с нуклеиновой кислотой, которая кодирует полипептид, если промотор был способен к осуществлению транскрипции этой нуклеиновой кислоты. Промотор может являться клеточноспецифичным промотором, который управляет транскрипцией ДНК на существенном уровне только в предварительно определенных клетках. Другие элементы контроля транскрипции, кроме промотора, например энхансеры, операторы, репрессоры и сигналы терминции транскрипции, могут быть функционально связанными с полинуклеотидом для управления клеточноспецифичной транскрипцией. В данном документе раскрыты подходящие промоторы и другие области контроля транскрипции.

Используемые в данном документе термины "лечить" или "лечение" относятся к терапевтическому лечению, а также профилактическим или превентивным мерам, где целью является предупреждение или замедление (уменьшение) нежелательного

физиологического изменения или расстройства, такого как развитие паркинсонизма или болезни Альцгеймера. Благоприятные или желательные клинические результаты включают без ограничения ослабление симптомов, уменьшение степени заболевания, стабилизированное (т.е. не ухудшающееся) состояние заболевания, отсрочку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или временное облегчение состояния заболевания и ремиссию (либо частичную, либо полную), которые являются либо поддающимися обнаружению, либо не поддающимися обнаружению. "Лечение" также может означать продление выживания по сравнению с ожидаемой выживаемостью без получения лечения. Нуждающиеся в лечении включают тех, у кого уже имеются состояние или расстройство, а также лиц, склонных к развитию состояния или расстройства, или тех, у кого необходимо предотвратить проявление состояния или расстройства. Используемый в данном документе термин "лекарственный препарат" относится к средству, используемому для лечения нежелательного физиологического изменения или расстройства.

Под "субъектом", или "индивидуумом", или "животным", или "пациентом", или "млекопитающим" подразумевается любой субъект, в частности, субъект, являющийся млекопитающим, например, пациент-человек, для которого необходимы диагностика, прогнозирование, предупреждение или терапия.

Описание

Тау-белок является часто встречающимся белком центральной и периферической нервной системы, характеризующимся множеством широко известных изоформ. В CNS человека по причине альтернативного сплайсинга существуют шесть основных изоформ тау-белка, которые варьируются по размеру от 352 до 441 (Hanger, et al. Trends Mol Med 15:112-9, 2009). Эти изоформы отличаются одна от другой по подвергающемуся регуляции включению 0-2 N-концевых вставок и 3 или 4 tandemно расположенных повторов, связывающихся с микротрубочками, и при этом они упоминаются как ON3R (SEQ ID NO: 6), 1N3R (SEQ ID NO:4), 2N3R (SEQ ID NO:2), ON4R (SEQ ID NO:5), 1N4R (SEQ ID NO:3) и 2N4R (SEQ ID NO:1). Используемый в данном документе термин "рекомбинантный тау-

белок" относится к изоформе тау-белка с SEQ ID NO:1, которая лишена фосфорилирования и других посттрансляционных модификаций. Тау-белок может быть рекомбинантно экспрессирован в больших количествах, например, в *E. coli*, бакуловирусе, млекопитающем или бесклеточных системах. "Рекомбинантный тау-белок" может быть рекомбинантно экспрессирован и очищен посредством стандартных способов. (Barghorn, et al 2004, Meth Mol Biol 35-51).

Тау-белок связывает микротрубочки и регулирует транспорт груза в клетках, процесс, который может модулироваться с помощью фосфорилирования тау-белка, которое наблюдается в случае многих из 79 потенциальных сайтов фосфорилирования серина (Ser) и треонина (Thr). Тау-белок подвергается высокому уровню фосфорилирования в ходе развития головного мозга. Степень фосфорилирования снижается в зрелом возрасте. Некоторые сайты фосфорилирования расположены в пределах доменов связывания микротрубочек тау-белка, и было показано, что повышение уровня фосфорилирования тау-белка приводит к отрицательной регуляции связывания микротрубочек. Например, Ser262 и Ser396, которые расположены в пределах мотивов связывания микротрубочек или примыкают к ним, являются гиперфосфорилированными в тау-белках аномальных спаренных спиральных филаментов (PHF), основном компоненте нейрофибриллярных клубков (NFT) в головном мозге пациентов с AD. PHF являются филаментными агрегатами тау-белков, которые являются аномально гиперфосфорилированными и могут быть окрашены специфичными антителами к тау-белку и обнаружены посредством световой микроскопии. То же самое справедливо и для так называемых прямых филаментов тау-белка. PHF образуют перекрученные ленты, состоящие из двух филаментов, перекрученных один вокруг другого с периодичностью приблизительно 80 нм. Эти патологические особенности обычно называют "тау-белок-патологией", "таупатологией" или "патологией, связанной с тау-белком". Для более подробного описания нейропатологических особенностей таупатий см. Lee et al., Annu. Rev. Neurosci. 24 (2001), 1121-1159, и Götz, Brain. Res. Rev. 35 (2001), 266-286, содержание раскрытия которого включено в данный документ посредством ссылки. Физиологический тау-белок стабилизирует

микротрубочки в нейронах. Патологическое фосфорилирование приводит к локализации и агрегации аномального тау-белка, который вызывает дестабилизацию микротрубочек и нарушение клеточного транспорта. Агрегированный тау-белок является нейротоксичным *in vitro* (Khlistunova et al., J. Biol. Chem. 281 (2006), 1205-1214). Разновидности, точно являющиеся нейротоксичными, остаются неустановленными, однако, так же, как и механизм(ы), посредством которых они приводят к гибели нейронов. Агрегаты тау-белка можно наблюдать в качестве главного компонента нейрофибриллярных клубков (NFT) при многих таупатиях, таких как болезнь Альцгеймера (AD), лобно-височные деменции, надъядерный паралич, болезнь Пика, заболевания, характеризующиеся появлением аргирофильных зерен (AGD), кортикобазальная дегенерация, FTDP-17, болезнь Паркинсона, деменция боксеров (обзор в Gendron and Petrucelli, Mol. Neurodegener. 4:13 (2009)). Помимо этих наблюдений, появляется доказательство того, что гибель нейронов, опосредованная тау-белком, может наблюдаться даже при отсутствии образования клубков. Растворимые разновидности фосфо-тау-белка присутствуют в CSF (Aluise et al., Biochim. Biophys. Acta. 1782 (2008), 549-558). Агрегаты тау-белка могут передавать неправильно уложенное состояние с внешней стороны во внутреннюю часть клетки и передавать его между клетками, которые совместно культивируются (Frost et al., J. Biol. Chem. 284 (2009), 12845-12852).

Помимо участия в нейродегенеративных таупатиях наблюдались изменения в фосфорилировании тау-белка во время и после ишемии/реперфузии и после травмы головы вследствие удара, что свидетельствует о том, что тау-белок играет важную роль в нейрональном повреждении и клинической патофизиологии нейроваскулярных расстройств, таких как ишемический инсульт (Zheng et al., J. Cell. Biochem. 109 (2010), 26-29), а также изменения тау-белка обнаружены при хронической травматической энцефалопатии, таупатии у спортсменов, получивших сотрясение головного мозга, и военных ветеранов с черепно-мозговой травмой (TBI).

Настоящее изобретение предусматривает моноклональные

антитела, при этом антитела связываются с отложениями тау-белка в ткани головного мозга человека с AD.

В определенных вариантах осуществления антитела а) связываются с отложениями тау-белка в ткани головного мозга человека с AD и б) не связываются с тау-белком в нормальной ткани головного мозга.

В определенных вариантах осуществления антитела а) связываются с отложениями тау-белка в ткани головного мозга человека с AD, б) не связываются с тау-белком в нормальной ткани головного мозга человека и с) не связываются с отложениями тау-белка в ткани головного мозга с прогрессирующим надъядерным параличом (PSP).

В определенных вариантах осуществления антитела а) образуют иммунный комплекс с отложениями тау-белка в ткани головного мозга человека с AD и б) не образуют иммунный комплекс с тау-белком в нормальной ткани головного мозга человека.

В определенных вариантах осуществления антитела являются химерными антителами.

В определенных вариантах осуществления антитела являются химерными антителами, содержащими антигенсвязывающую переменную область из антитела человека, которая специфично связывается с тау-белком, и рекомбинантную константную область IgG1 человека, и при этом химерные антитела являются отличными от антитела человека.

В некоторых вариантах осуществления антитела являются химерными антителами, содержащими антигенсвязывающую переменную область из антитела человека, которая специфично связывается с тау-белком, и рекомбинантную константную область IgG1 человека, при этом константная область химерного антитела является отличной от константной области антитела человека.

В некоторых вариантах осуществления антитела являются химерными антителами, содержащими встречающуюся в природе антигенсвязывающую переменную область человека, которая специфично связывается с тау-белком, и рекомбинантную константную область антитела IgG1 человека.

В определенных вариантах осуществления антитела являются

химерными антителами, содержащими встречающиеся в природе переменные области легкой и тяжелой цепей из антитела человека и константные области тяжелой и легкой цепей рекомбинантного IgG1 человека.

В определенных вариантах осуществления антитела являются химерными антителами, содержащими переменные области тяжелой и легкой цепей из встречающегося в природе антитела человека и константные области тяжелой и легкой цепей рекомбинантного IgG1 человека.

В некоторых вариантах осуществления антитела являются химерными антителами, содержащими переменные области тяжелой и легкой цепей из антитела человека и константные области тяжелой и легкой цепей рекомбинантного IgG1 человека.

В определенных вариантах осуществления антитела не являются встречающимися в природе.

Человеческие антитела к тау-белку, раскрытые в данном документе, специфично связываются с тау-белком и его эпитопами и с различными конформациями тау-белка и его эпитопов. Например, в данном документе раскрыты антитела, которые специфично связываются с патологически модифицированными изоформами тау-белка и агрегатами тау-белка. В одном примере антитело к тау-белку, раскрытое в данном документе, связывается с тау-белком или его эпитопом и не демонстрирует связывания с другими белками, превышающего фоновый уровень приблизительно в 3 раза. Антитело, которое "специфично связывается" или "селективно связывается" с конформером тау-белка, относится к антителу, которое не связывается со всеми конформациями тау-белка, т.е. не связывается по меньшей мере с одним другим конформером тау-белка, таким как рекомбинантный тау-белок.

Переменные домены химерных моноклональных антитела к тау-белку по настоящему изобретению могут происходить из группы здоровых субъектов-людей, у которых проявляется специфичный иммунный ответ по отношению к тау-белку, или из субъекта, пораженного болезнью Альцгеймера. Антитела к тау-белку по настоящему изобретению можно также называть "антителами, полученными от человека" для того, чтобы подчеркнуть, что эти

антигенсвязывающие области антитела действительно были экспрессированы субъектами и не были выделены, например, из человеческого иммуноглобулина, экспрессирующего фаговую библиотеку, что до сих пор являлось единственным обычным способом попытки получения антител, подобных человеческим антителам. Например, антитела по настоящему изобретению отличаются от mAb AT8, MC1 и AT100 тем, что они являются антителами, полученными от человека.

Антитела к тау-белку по настоящему изобретению можно охарактеризовать по их связывающим свойствам в отношении рекомбинантного тау-белка в ходе ELISA. Рекомбинантный тау-белок, полученный посредством очистки из *E. coli*, характеризуется высоким уровнем растворимости благодаря его гидрофильным свойствам. У него отсутствует фосфорилирование остатков Ser, Thr и Tyr, что является характерным для тау-белка, наблюдаемого при таупатиях. В одном варианте осуществления настоящего изобретения моноклональные антитела к тау-белку, раскрытые в данном документе, не связываются специфично с рекомбинантным тау-белком в ходе ELISA. В другом варианте осуществления настоящего изобретения моноклональные антитела к тау-белку связываются с рекомбинантным тау-белком в ходе ELISA.

В одном варианте осуществления было показано, что антитело к тау-белку по настоящему изобретению специфично связывается с фосфорилированным тау-пептидом с SEQ ID NO: 315, или SEQ ID NO: 365. В другом варианте осуществления было показано, что антитело к тау-белку по настоящему изобретению связывается как с фосфорилированным тау-пептидом с SEQ ID NO: 317, так и с нефосфорилированным тау-пептидом с SEQ ID NO: 318 или как с фосфорилированным пептидом с SEQ ID NO: 329, так и нефосфорилированным тау-пептидом с SEQ ID NO: 367.

Антитела к тау-белку, раскрытые в данном документе, в определенных вариантах осуществления специфично связываются с тау-пептидом в ходе ELISA с применением пептидов. В одном варианте осуществления антитело к тау-белку связывается с тау-пептидом, например, GTPGSRSRTPSLPTPPTTR (SEQ ID NO: 318), что соответствует аминокислотам 204-221 tau441. В другом варианте

осуществления антитело к тау-белку связывается с тау-пептидом, например,

GEPPKSGDRSGYSSPGSPGTPGSRSRTPSLPTPPTREPKKVAVVRTPPKSPSSAKSRLQTAPVPM_{PD}L (SEQ ID NO: 367), что соответствует аминокислотам 221-253 tau441. Антитело к тау-белку по настоящему изобретению не похоже на ранее раскрытые моноклональные антитела человека к тау-белку (US20130295021), которые, как сообщалось, связываются с различными тау-пептидами. Моноклональные антитела NI-105.4E4, NI-105.4A3 и NI-105.4E4 связываются с пептидами 329-351+387-397, 337-343 и 35-49 tau441, соответственно.

Антитела к тау-белку по настоящему изобретению можно охарактеризовать по их связывающим свойствам в отношении PHF-тау-белка в ходе ELISA. Антитела к PHF-тау-белку клона AT8 связываются с PHF-тау-белком и широко используются для обнаружения PHF-тау-белка в нейрофибриллярных клубках в образцах от пациентов с болезнью Альцгеймера. AT8 является фосфоспецифичным моноклональным антителом и связывается с фосфорилированным Ser202 и Thr 205 PHF-тау-белка, и при этом согласно многим публикациям оно используется в ELISA, иммуногистохимии, иммуноблоттинге, вестерн-блоттинге и подобных применениях. Клон AT8 распознает тау-белок при болезни Альцгеймера, а также PHF-тау-белок в ходе ELISA и не связывает нефосфорилированный тау-белок от здоровых индивидуумов или рекомбинантный тау-белок. В одном примере антитело к тау-белку по настоящему изобретению не связывается с PHF-тау-белком в ходе ELISA. В другом примере антитело к тау-белку по настоящему изобретению связывается с PHF-тау-белком в ходе ELISA.

Антитела к тау-белку по настоящему изобретению можно охарактеризовать по их связывающим свойствам в отношении PHF-тау-белка и рекомбинантного тау-белка посредством вестерн-блоттинга. При нейродегенеративных расстройствах в агрегации тау-белков с образованием PHF участвует несколько механизмов (фосфорилирование, убиквитинирование, окисление, гликирование). Эти патологические тау-белки визуализируются в ходе вестерн-блоттинга как три основные полосы от 55 до 69 кДа и минорная полоса в 74 кДа. Тау-белок 55 является результатом

фосфорилирования самой короткой изоформы (SEQ ID NO:6), тау-белок 64 – фосфорилирования вариантов тау-белка с одним кассетным экзоном (SEQ ID NO:4 и/или SEQ ID NO:5), тау-белок 69 – фосфорилирования вариантов тау-белка с двумя кассетными экзонами (SEQ ID NO:2 и/или SEQ ID NO:3). Фосфорилирование самой длинной изоформы тау-белка (SEQ ID NO:1) приводит к образованию дополнительного гиперфосфорилированного варианта – тау-белка 74. В определенных вариантах осуществления антитела к тау-белку связываются с PHF-тау-белком в ходе вестерн-блот-анализа.

Антитела к тау-белку можно применять в иммуногистохимическом (IHC) исследовании срезов ткани нормального головного мозга или головного мозга с AD и охарактеризовать посредством такого исследования. Антитела к фосфо-тау-белку, в частности, указывают на нейрофибриллярную патологию с высоким уровнем чувствительности и специфичности, в то время как в нормальном здоровом головном мозге обнаружение тау-белка не наблюдается. Клинико-патологические исследования продемонстрировали, что отложения или скопления фосфо-тау-белка более точно соответствуют клиническим признакам по сравнению со скоплениями амилоида- β , и при этом постадийное прогрессирование от трансэнториальной до лимбической и до изокортикальной областей является основой для определения стадий AD [R.J. Castellani, et al, *Acta Neuropathol (Berl)* 111, 503(2006); H. Braak and E. Braak, *Acta Neuropathol (Berl)* 82, 239 (1991). Моноклональные антитела к тау-белку, которые часто используются в иммуногистохимическом исследовании, включают AT8 (тау-белок p202 / p205), AT180 (тау-белок p231), AT270 (тау-белок p181), AT100 (pT212 и S214) и MC-1 (Mercken M, et al, 1992 *Acta Neuropatho* 84:265-272, Zheng-Fischhofer 1998 *Eur J Biochem* 252:542-552, Goedert M, et. Al. 1994 *Biochem J* 301:871-877). В одном варианте осуществления моноклональные антитела к тау-белку по настоящему изобретению обнаруживают тау-белок в нормальной (т. е. здоровой) ткани головного мозга человека и обнаруживают отложения тау-белка в ткани головного мозга человека с AD. В другом примере антитела к тау-белку по настоящему изобретению

обнаруживают отложения тау-белка в ткани головного мозга человека с AD, но не обнаруживают тау-белок в нормальной ткани головного мозга человека.

Антитела к тау-белку по настоящему изобретению можно применять в иммуногистохимическом исследовании в отношении дополнительных таупатий, включающих прогрессирующий надъядерный паралич, болезнь Пика и другие, и охарактеризовать посредством такого исследования. Патологические филаментные включения тау-белка в PSP состоят из ошибочно фосфорилированных тау-белков, но при этом наблюдается преимущественное накопление аномальных изоформ тау-белка 4R.. Панель моноклональных антител к тау-белкам, включая Alz50, Tau-2, T46, PHF-1, PHF-6, 12E8, PHF-1, RD4 и AT8, используют для характеристики отложений при PSP (J Neuropathol Exp Neurol. 1998 (6):588-601.). Все моноклональные антитела окрашивают внутринейрональные и глиальные включения, однако, 12E8 и PHF-6 окрашивают их с меньшей интенсивностью. Эти антитела обнаруживают разные эпитопы тау-белка, например, фосфоспецифичные, специфичные к изоформе, а также обнаруживают отложения тау-белка в головном мозге с AD. RD3, моноклональное антитело к тау-белку, которое специфично обнаруживает изоформу тау-белка с 3 повторами, демонстрирует ограниченное ИHC обнаружение PSP, но интенсивно окрашивает отложения тау-белка в тканях головного мозга человека с AD. Ограниченное обнаружение PSP этим антителом обусловлено сниженными уровнями изоформы тау-белка с 3 повторами при PSP (De Silva, R. et al, Neuropath and Appl Neurobio (2003) 29(3)288-302). В одном варианте осуществления антитела к тау-белку по настоящему изобретению обнаруживают отложения тау-белка в ткани головного мозга человека с AD, но не обнаруживают тау-белок в нормальной ткани головного мозга человека и не обнаруживают отложения тау-белка в головном мозге человека с PSP.

В определенных вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую: а) CDR1-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:163, CDR2-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:164 и CDR3-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:165, б) CDR1-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:169, CDR2-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:170 и CDR3-

область тяжелой цепи с SEQ ID NO:171, с) CDR1-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:175, CDR2-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:176 и CDR3-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:177, d) CDR1-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:181, CDR2-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:182 и CDR3-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:183, e) CDR1-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:185, CDR2-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:186 и CDR3-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:187, f) CDR1-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:190, CDR2-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:191 и CDR3-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:192, g) CDR1-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:196, CDR2-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:197 и CDR3-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:198, h) CDR1-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:213, CDR2-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:214 и CDR3-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:215, i) CDR1-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:219, CDR2-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:220 и CDR3-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:221. В определенных вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь, содержащую: а) CDR1-область легкой цепи с SEQ ID NO:166, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:167 и CDR3-область легкой цепи с SEQ ID NO:168, б) CDR1-область легкой цепи с SEQ ID NO:172, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:173 и CDR3-область легкой цепи с SEQ ID NO:174, в) CDR1-область легкой цепи с SEQ ID NO:178, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:179 и CDR3-область легкой цепи с SEQ ID NO:180, г) CDR1-область легкой цепи с SEQ ID NO:172, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:173 и CDR3-область легкой цепи с SEQ ID NO:184, д) CDR1-область легкой цепи с SEQ ID NO:188, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:173 и CDR3-область легкой цепи с SEQ ID NO:189, е) CDR1-область легкой цепи с SEQ ID NO:193, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:194 и CDR3-область легкой цепи с SEQ ID NO:195, ж) CDR1-область легкой цепи с SEQ ID NO:199, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:173 и CDR3-область легкой цепи с SEQ ID NO:200, з) CDR1-область легкой цепи с SEQ ID NO:216, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:173 и CDR3-область легкой цепи с SEQ ID NO:217 и и) CDR1-область легкой цепи с SEQ ID NO:218, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:173 и CDR3-область легкой цепи с SEQ ID NO:217.

В определенных вариантах осуществления антитело выбрано из группы, состоящей из: а) антитела, содержащего, CDR1-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:163, CDR2-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:164 и CDR3-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:165, CDR1-область легкой цепи с SEQ ID NO:166, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:167 и CDR3-область легкой цепи с SEQ ID NO:168; б) антитела, содержащего CDR1-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:169, CDR2-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:170 и CDR3-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:171, CDR1-область легкой цепи с SEQ ID NO:172, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:173 и CDR3-область легкой цепи с SEQ ID NO:174; в) антитела, содержащего CDR1-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:175, CDR2-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:176 и CDR3-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:177, CDR1-область легкой цепи с SEQ ID NO:178, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:179 и CDR3-область легкой цепи с SEQ ID NO:180; г) CDR1-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:181, CDR2-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:182 и CDR3-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:183, CDR1-область легкой цепи с SEQ ID NO:172, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:173 и CDR3-область легкой цепи с SEQ ID NO:184; д) антитела, содержащего CDR1-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:185, CDR2-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:186 и CDR3-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:187, CDR1-область легкой цепи с SEQ ID NO:188, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:173 и CDR3-область легкой цепи с SEQ ID NO:189; е) антитела, содержащего CDR1-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:190, CDR2-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:191 и CDR3-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:192, CDR1-область легкой цепи с SEQ ID NO:193, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:194 и CDR3-область легкой цепи с SEQ ID NO:195; ж) антитела, содержащего CDR1-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:196, CDR2-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:197 и CDR3-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:198, CDR1-область легкой цепи с SEQ ID NO:199, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:173 и CDR3-область легкой цепи с SEQ ID NO:200; з) антитела, содержащего CDR1-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:213, CDR2-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:214 и CDR3-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:215, CDR1-область легкой цепи с SEQ ID NO:216, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:173 и

CDR3-область легкой цепи с SEQ ID NO:217; i) антитела, содержащего CDR1-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:213, CDR2-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:214 и CDR3-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:215, CDR1-область легкой цепи с SEQ ID NO:218, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:174 и CDR3-область легкой цепи с SEQ ID NO:217; j) антитела, содержащего CDR1-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:219, CDR2-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:220 и CDR3-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:221, CDR1-область легкой цепи с SEQ ID NO:218, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:173 и CDR3-область легкой цепи с SEQ ID NO:217.

В определенных вариантах осуществления антитело содержит переменную область тяжелой цепи, выбранную из группы, состоящей из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 87, 91, 95, 99, 103, 107, 111, 123, 127 и 131. В определенных вариантах осуществления антитело содержит переменную область легкой цепи, выбранную из группы, состоящей из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 124, 128, 132.

В некоторых вариантах осуществления предложены антигенсвязывающие фрагменты вышеописанных антител. Антигенсвязывающие фрагменты предпочтительно связываются с одним и тем же эпитопом. Моноклональные антитела к тау-белку и антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению связываются с разными эпитопами в сравнении с эпитопами для известных человеческих антител к тау-белку, таких как, например, NI-105.4E4 и NI-105.4A3. Связывание с другим эпитопом подразумевает, что антитело связывается с другими критически важными аминокислотными остатками по сравнению с известными антителами.

В некоторых вариантах осуществления антитела действуют синергически, если применяются в комбинации с другими антителами, связывающими тау-белок. Используемый в данном документе термин "синергический" означает, что комбинированный эффект антител или антигенсвязывающих фрагментов, если их применяют в комбинации, превышает их аддитивные эффекты при отдельном применении. Способ расчета синергии осуществляют с

помощью показателя аддитивности. Общее представление о показателе аддитивности (CI) было описано у Chou and Talalay (Adv Enzyme Regul., 22:27-55, 1984).

В некоторых вариантах осуществления антитела и антигенсвязывающие фрагменты предназначены для применения в качестве лекарственного препарата и предпочтительно для применения в диагностике, терапевтическом и/или профилактическом лечении нейродегенеративных заболеваний. Человеческие антитела к тау-белку по настоящему изобретению или их фрагменты, включая Fab, (Fab')₂, scFv-фрагменты или антитела, содержащие антигенсвязывающие участки антител по настоящему изобретению, можно использовать для лечения, уменьшения или предупреждения симптомов у пациентов с нейродегенеративным заболеванием, которое предполагает накопление тау-белка или патологического тау-белка или агрегацию тау-белка в пределах головного мозга, например, у пациентов, страдающих AD, а также любой другой таупатией или другой патологией, связанной с тау-белком, при которой тау-белок может сверхэкспрессироваться. Без ограничения конкретной теорией предполагается, что антитела по настоящему изобретению могут проявлять благоприятный эффект за счет уменьшения или устранения патологического тау-белка или агрегации тау-белка и, следовательно, количества PHF-тау-белка в головном мозге. Антитела по настоящему изобретению можно использовать для лечения пациента-животного, относящегося к любой систематической группе. Примеры таких животных включают млекопитающих, таких как люди, грызуны, собаки, кошки и сельскохозяйственные животные. Например, антитела по настоящему изобретению пригодны для получения лекарственного препарата для лечения AD, где лекарственный препарат получают для введения в дозах, определенных в данном документе.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ уменьшения агрегации тау-белка у пациентов, нуждающихся в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества выделенного антитела по настоящему изобретению в течение времени, достаточного для уменьшения агрегации тау-белка. Другой вариант осуществления

настоящего изобретения представляет собой способ лечения или уменьшения симптомов нейродегенеративного заболевания, которое предполагает агрегацию тау-белка у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества выделенного антитела по настоящему изобретению в течение времени, достаточного для лечения или уменьшения симптомов нейродегенеративного заболевания. Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ уменьшения количества тау-белка у пациентов, нуждающихся в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества выделенного антитела по настоящему изобретению в течение времени, достаточного для уменьшения количества тау-белка.

В любом из указанных выше вариантов осуществления нейродегенеративное заболевание, которое предполагает агрегацию тау-белка, является таупатией. Используемый в данном документе термин "таупатия" охватывает любое нейродегенеративное заболевание, которое предполагает патологическую агрегацию тау-белка в пределах головного мозга. В дополнение к семейной и спорадической AD, другими иллюстративными таупатиями являются лобно-височная деменция с паркинсонизмом, связанная с хромосомой 17 (FTDP-17), прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальная дегенерация, болезнь Пика, прогрессирующий подкорковый глиоз, деменция, характеризующаяся только клубками, диффузные нейрофибриллярные клубки с кальцификацией, деменция, характеризующаяся появлением аргирофильных зерен, комплекс боковой амиотрофический склероз-паркинсонизм-деменция, синдром Дауна, синдром Герстмана-Штраусслера-Шейнкера, болезнь Галлервордена-Шпатца, миозит с включенными тельцами, болезнь Крейтцфельдта-Якоба, мультисистемная атрофия, болезнь Ниманна-Пика типа C, прион-протеинцеребральная амилоидная ангиопатия, подострый склерозирующий лейкоэнцефалит, миотоническая дистрофия, негуанаминная болезнь двигательных нейронов с нейрофибриллярными клубками, постэнцефалитический паркинсонизм и хроническая травматическая энцефалопатия, такая как деменция боксеров (болезнь боксеров). (Morris, et al. Neuron 70:410-26, 2011).

Поведенческий фенотип, связанный с тау-белком, включает когнитивные нарушения, ранее изменение личности и расторможенность, апатию, абулию, мутизм, апраксию, perseverацию, стереотипные движения/стереотипное поведение, гиперорализм, неорганизованность, неспособность планировать или организовывать последовательные задания, эгоизм/бесчувственность, антисоциальные черты, отсутствие эмпатии, запинание, неграмотную речь с частыми инверсионными ошибками, но относительно сохранившимся пониманием, нарушение понимания и нехватку словарного запаса, медленно прогрессирующую нестабильность походки, ретропульсию, замирание, частое падение, аксиальную ригидность, нечувствительную к леводопе, надъядерный паралич взора, подергивания глазных яблок с прямоугольным сигналом, медленные вертикальные саккады, псевдобульбарный синдром, апраксию конечностей, дистонию, потерю кортикальной чувствительности и тремор.

Пациенты, подлежащие лечению, включают индивидуумов, у которых не наблюдаются симптомы, с риском возникновения AD или другой таупатии, а также пациентов, у которых в настоящее время проявляются симптомы. Пациенты, подлежащие лечению, включают индивидуумов с известным генетически обусловленным риском возникновения AD, таким как семейный анамнез AD или присутствие генетических факторов риска в геноме. Типичными факторами риска являются мутации в белке-предшественнике амилоида (APP), особенно в положении 717 и положениях 670 и 671 (мутации Hardy и Swedish, соответственно). Другими факторами риска являются мутации в генах пресенилина, PS1, и PS2, и ApoE4, семейный анамнез гиперхолестеринемии или атеросклероза. Индивидуумов, которые в настоящее время страдают AD, можно отличить от индивидуумов с типичной деменцией по наличию факторов риска, описанных выше. Кроме того, доступен ряд диагностических тестов для выявления индивидуумов с AD. Они включают измерение уровней тау-белка и A β 42 в спинномозговой жидкости. Повышенные уровни тау-белка и пониженные уровни A β 42 означают наличие AD. Индивидуумов, страдающих AD, можно также диагностировать

посредством критериев Ассоциации AD и родственных заболеваний.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ уменьшения количества тау-белка у пациентов, нуждающихся в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества выделенного антитела к тау-белку по настоящему изобретению в течение времени, достаточного для уменьшения количества тау-белка. Пациенты, подлежащие лечению, могут страдать от болезни, ассоциированной со сверхэкспрессией тау-белка. Некоторые мутации, включая мутации в интроне 10, индуцируют повышенные уровни функционально нормальной изоформы тау-белка с четырьмя повторами, что приводит к нейродегенерации. Сверхэкспрессия изоформы человеческого тау-белка с четырьмя повторами, в особенности в нейронах трансгенной мыши, ведет к развитию аксональной дегенерации в головном мозге и спинном мозге. В модели зарегистрировали аксональную дилатацию с накоплением нейрофиламентов, митохондрий и везикул. Аксонопатия и сопутствующая дисфункция сенсомоторных способностей зависели от дозы трансгена. При помощи этих результатов было доказано, что всего лишь повышения концентрации изоформы тау-белка с четырьмя повторами достаточно для повреждения нейронов в центральной нервной системе без образования внутринейрональных нейрофибриллярных клубков (Spittaels, et al, Am J Pathology 155(6) 2153-2165, 1999).

Введение/фармацевтические композиции

Антитела к тау-белку по настоящему изобретению пригодны для использования в качестве как терапевтического, так и профилактического средства для лечения или предупреждения нейродегенеративных заболеваний, которые предполагают накопление тау-белка и/или патологическую агрегацию тау-белка, таких как AD, или другие таупатии, или болезни, ассоциированные с тау-белком. У пациентов, у которых не наблюдаются симптомы, лечение можно начинать в любом возрасте (например, в возрасте приблизительно 10, 15, 20, 25, 30 лет). Как правило, однако, не обязательно начинать лечение до тех пор, пациент не достигнет приблизительно 40, 50, 60 или 70 лет. Лечение обычно предусматривает многократные дозы в течение некоторого периода

времени. Лечение можно контролировать путем осуществления анализа ответов с участием антител, или активированных Т-клеток, или В-клеток в отношении терапевтического средства в зависимости от времени. Если уровень ответа понижается, назначается введение бустерной дозы.

При применении в профилактических целях фармацевтические композиции или лекарственные препараты вводятся пациенту, предрасположенному к AD или другим болезням с вовлечением тау-белка или иным образом имеющему риск их возникновения, в количестве, достаточном для устранения или уменьшения риска, уменьшения тяжести или отсрочки начала заболевания, включая биохимические, гистологические и/или поведенческие симптомы заболевания, его осложнения и промежуточные патологические фенотипы, которые проявляются в ходе развития заболевания. При применении в терапевтических целях композиции или лекарственные препараты вводятся пациенту с подозрением на такое заболевание или пациенту, уже страдающему ним, в количестве, достаточном для уменьшения, приостановки или отсрочки любых симптомов заболевания (биохимических, гистологических и/или поведенческих). Введение терапевтического средства может уменьшить или устранить умеренное когнитивное нарушение у пациентов, у которых еще не развилась патология, характерная для болезни Альцгеймера. Количество, достаточное для осуществления терапевтического или профилактического лечения, определяется как терапевтически или профилактически эффективная доза. В обеих из профилактического и терапевтического режимов композиции или лекарственные препараты, как правило, вводят в нескольких дозах до достижения достаточного иммунного ответа.

Антитела к тау-белку или их фрагменты по настоящему изобретению можно вводить в комбинации с другими средствами, которые являются эффективными для лечения родственных нейродегенеративных заболеваний. В случае AD антитела по настоящему изобретению можно вводить в комбинации со средствами, которые уменьшают или предотвращают отложение бета-амилоида (A β). Возможно, что патологии с PHF-тау-белком и A β являются

синергичными. Таким образом, комбинированная терапия, нацеленная на устранение патологий, связанных как с RNF-тау-белком, так и с A β одновременно, может быть более эффективна, чем целенаправленное воздействие на каждую из них по отдельности.

В случае болезни Паркинсона и родственных нейродегенеративных заболеваний также возникает способ терапии путем иммуномодуляции для устранения агрегированных форм белка α -синуклеина. Комбинированная терапия, которая нацелена на устранение как тау-белка, так и белка α -синуклеина одновременно, может быть более эффективной, чем целенаправленное воздействие на каждый белок по отдельности. В способах по настоящему изобретению "терапевтически эффективное количество" антитела для лечения или уменьшения тяжести симптомов таупатии можно определить с помощью стандартных методик исследования. Например, дозу антитела можно определить путем введения средства в соответствующих животных моделях, хорошо известных из уровня техники.

Кроме того, для определения оптимальных диапазонов доз можно необязательно использовать анализы *in vitro*. Специалисты в данной области техники могут сделать выбор конкретной эффективной дозы (например, с помощью клинических исследований) с учетом нескольких факторов. Такие факторы включают заболевание, которое подлежит лечению или предупреждению, связанные с ним симптомы, массу тела пациента, иммунный статус пациента и другие факторы, известные специалисту в данной области техники. Точная доза для использования в составе также будет зависеть от пути введения и тяжести заболевания, и она должна быть определена в соответствии с заключением лечащего врача и обстоятельствами для каждого пациента. Эффективные дозы можно экстраполировать исходя из кривых доза-ответ, полученных из тест-систем *in vitro* или на животных моделях. Способ введения антител по настоящему изобретению для терапевтического применения может представлять собой любой подходящий путь, посредством которого средство доставляют хозяину. Фармацевтические композиции на основе этих антител пригодны для

парентерального введения, например, внутрикожного, внутримышечного, интраперитонеального, внутривенного, подкожного, интраназального или интракраниального, или их можно вводить в спинномозговую жидкость головного мозга или спинного мозга.

Антитела по настоящему изобретению можно получить в виде фармацевтических композиций, содержащих эффективное количество антитела в качестве активного ингредиента в фармацевтически приемлемом носителе. Термин "носитель" относится к разбавителю, вспомогательному средству, наполнителю или среде, с которыми вводится антитело. Такие фармацевтические среды могут представлять собой жидкости, такие как вода и масла, включая масла, полученные из нефти, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и тому подобное. Например, можно использовать 0,4% солевой раствор и 0,3% глицин. Эти растворы являются стерильными и, как правило, не содержат твердые частицы. Они могут быть стерилизованы с помощью обычных, хорошо известных методик стерилизации (например, фильтрации). Композиции могут содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, которые необходимы для приблизительного соответствия физиологическим условиям, например, для доведения pH, и буферные вещества, стабилизирующие, загущающие, смазывающие и красящие вещества и т.д. Концентрация антител по настоящему изобретению в таком фармацевтическом составе может варьироваться в широком диапазоне, т.е. от менее чем приблизительно 0,5%, обычно приблизительно 1% или по меньшей мере приблизительно 1% вплоть до 15 или 20% по весу, и при этом она будет выбрана, в первую очередь, исходя из требуемой дозы, значений объема текучей среды, значений вязкости и т.д., в зависимости от конкретного выбранного способа введения.

Лечение можно проводить в режиме введения с одной дозой или в режиме введения с несколькими дозами, при котором исходный курс лечения может состоять из 1-10 отдельных доз, с последующими другими дозами, вводимыми в последующие временные

интервалы, которые необходимы для поддержания и/или усиления ответа, например, через 1-4 месяца вводят вторую дозу и, при необходимости, последующую(ие) дозу(ы) через несколько месяцев. Примеры приемлемых схем лечения включают: (i) 0, 1 месяц и 6 месяцев, (ii) 0, 7 день и 1 месяц, (iii) 0 и 1 месяц, (iv) 0 и 6 месяцев, или другие схемы, достаточные для получения необходимых ответов, которые, как ожидается, приведут к уменьшению симптомов заболевания или уменьшению тяжести заболевания. Таким образом, фармацевтическую композицию по настоящему изобретению для внутримышечной инъекции можно получить с содержанием 1 мл стерильной буферной воды и от приблизительно 1 нг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 50 нг до приблизительно 30 мг или от приблизительно 5 мг до приблизительно 25 мг антитела по настоящему изобретению. Подобным образом, фармацевтическую композицию по настоящему изобретению для внутривенной инфузии можно получить с содержанием приблизительно 250 мл стерильного раствора Рингера и от приблизительно 1 мг до приблизительно 30 мг или от приблизительно 5 мг до приблизительно 25 мг антитела по настоящему изобретению. Широко известны актуальные способы получения композиции для парентерального введения, которые более подробно описаны, например, в "Remington's Pharmaceutical Science", 15th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA.

Антитела по настоящему изобретению можно лиофилизировать для хранения и повторно растворить в подходящем носителе непосредственно перед использованием. Было показано, что эта методика эффективна в случае антитела и других препаратов, содержащих белки, и при этом можно использовать известные из уровня техники методики лиофилизации и восстановления.

Способы диагностики и наборы

Антитела по настоящему изобретению можно использовать в способах диагностики АД или другой таупатии у субъекта. Этот способ включает обнаружение у субъекта присутствия тау-белка с помощью диагностического реактива, такого как антитело или его фрагмент по настоящему изобретению. Тау-белок можно обнаружить в биологическом образце от субъекта (например, в крови, моче,

спинномозговой жидкости) посредством приведения в контакт биологического образца с диагностическим реактивом, представляющим собой антитело, и обнаружения связывания диагностического реагента, представляющего собой антитело, с PHF-тау-белком в образце от субъекта. Анализы для осуществления обнаружения включают хорошо известные способы, такие как ELISA, иммуногистохимия, вестерн-блоттинг или *in vivo* визуализация. Иллюстративными диагностическими антителами являются антитела СВТАУ-7.1, СВТАУ-8.1, СВТАУ-16.1, СВТАУ-18.1, СВТАУ-20.1, СВТАУ-22.1, СВТАУ-24.1, СВТАУ-41.1, СВТАУ-41.2 и СВТАУ-42.1 по настоящему изобретению, и при этом они относятся к типу К IgG1.

Диагностические антитела или подобные реактивы можно вводить путем внутривенной инъекции в организм пациента или непосредственно в головной мозг любым подходящим путем, посредством которого средство доставляют хозяину, как проиллюстрировано выше. Доза антитела должна находиться в тех же диапазонах, что и для способов лечения. Как правило, антитело является меченым, хотя в некоторых способах первичное антитело с аффинностью к тау-белку является немеченым, и при этом вторичное средство для мечения используют для связывания с первичным антителом. Выбор метки зависит от средств обнаружения. Например, флуоресцентная метка подходит для оптического обнаружения. Использование парамагнитных меток подходит для томографического обнаружения без хирургического вмешательства. Радиоактивные метки также можно обнаружить с использованием PET или SPECT.

Диагностику осуществляют путем сравнения количества, размера и/или интенсивности для меченых тау-белков, накопления тау-белка, агрегатов тау-белка и/или нейрофибриллярных клубков в образце от субъекта или в субъекте с соответствующими исходными значениями. Исходные значения могут представлять собой средние уровни в популяции индивидуумов без заболевания. Исходные значения также могут отражать предыдущие уровни, определенные у одного и того же субъекта.

Способы диагностики, описанные выше, можно также использовать для контроля ответа субъекта на терапию путем обнаружения присутствия тау-белка у субъекта до, во время или

после лечения. Изменение значений может быть по отношению к исходному уровню сигналов для ответа на лечение. Значения также могут временно изменяться в биологических жидкостях по мере того, как головной мозг очищается от патологического тау-белка.

Настоящее изобретение дополнительно относится к набору для осуществления вышеописанных способов диагностики и контроля. Обычно такие наборы содержат диагностический реактив, такой как антитела по настоящему изобретению, и необязательно детектируемую метку. Диагностическое антитело само по себе может содержать детектируемую метку (например, флуоресцентную молекулу, биотин и т.д.), которая поддается непосредственному обнаружению или обнаружению с помощью вторичной реакции (например, реакции со стрептавидином). В качестве альтернативы, можно использовать второй реагент, содержащий детектируемую метку, при этом второй реагент обладает специфичностью связывания с первичным антителом. В диагностический набор, пригодный для измерения уровня тау-белка в биологическом образце, можно включать антитела для набора, предварительно связанные с твердой фазой, например, с лунками микротитрационного планшета.

Содержание всех приведенных в данной заявке документов (включая ссылки на литературные источники, выданные патенты, опубликованные заявки на патенты и одновременно находящиеся на рассмотрении заявки на патенты), таким образом, специально включены в данный документ посредством ссылки.

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1

Конструирование и мечение тау-пептида

Гиперфосфорилирование тау-белка, которое приводит к высвобождению из микротрубочек и приводит к деполимеризации, является патологическим признаком, встречающимся при болезни Альцгеймера (AD) и других родственных таупатиях. По мере того, как баланс свободного тау-белка к тау-белку, связанному с микротрубочками смещается в сторону первого, считается, что неассоциированный тау-белок накапливается в неправильно свернутом, агрегированном состоянии. Предполагается, что в

процессе развития болезни тау-белок принимает различные конформации с прогрессированием от растворимых димерных и олигомерных форм к нерастворимым агрегатам более высокого порядка, таким как спаренные спиральные филаменты (PHF) и нейрофибриллярные клубки (NFT). Однако, точные формы тау-белка, которые вносят вклад в развитие патологии и, следовательно, оптимальные для терапевтического целенаправленного воздействия, остаются неизвестными. Следовательно, попытки целенаправленного воздействия на тау-белок, способствующий развитию заболевания, часто ограничены выбором цели. В целях получения новых молекул, связывающих тау-белок, вариабельные области антитела к тау-белку выделяли из человеческих В-клеток памяти с помощью фосфорилированных и нефосфорилированных тау-пептидов в качестве антигенов-приманок с использованием подхода с использованием одиночных клеток.

В собственном человеку спектре антител, вероятно, редко встречаются человеческие В-клетки памяти к тау-белку; поэтому было решено пометить приманки с тау-белком самыми яркими флуорофорами. Все тау-пептиды синтезировали с аминоконцевой группой биотина, с тем чтобы способствовать мечению двумя яркими флуорофорами, стрептавидином-APC или стрептавидином-PE (также называемыми тау-пептидными тетрамерами). Каждый тау-пептид метили обоими флуорофорами, с тем чтобы увеличить отношение сигнал-шум во время скрининга в отношении человеческих В-клеток памяти (подробно описано в примере 2) из образцов от доноров. Меченые тау-пептидные тетрамеры получали путем перемешивания биотинилированного пептида при молярном отношении пептида к стрептавидиновой метке 35:1 в течение ночи при 4°C посредством осторожного перемешивания. Свободный пептид удаляли путем разделения на колонке BioSpin 30 (Biorad). Все тау-пептидные тетрамеры хранили при 4°C в течение до 2 месяцев.

ПРИМЕР 2

Выделение В-клеток памяти, специфичных к тау-белку, посредством FACS-сортирования с использованием меченых пептидных тетрамеров

Моноклональные антитела к тау-белку выделяли из В-клеток памяти (CD22+CD19+CD27+IgG+), выделенных из мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC), которые были получены от доноров крови человека, у которых не проявляются симптомы (без AD), причем кровь была получена из Банка крови Сан-Диего и Службы нормальной донорской крови TSRI. Кроме того, образцы крови пациентов с AD получали от CRO, Quintiles, причем выделяли три антитела, подробно описанные в данной части документа. PBMC выделяли на Ficoll-Paque Plus (GE Healthcare) и криоконсервировали при 50 миллионах клеток на мл в 90% FBS и 10% DMSO. Аликвоту плазмы крови инактивировали нагреванием при 56°C и хранили при -20°C для последующей оценки реактивности плазмы крови.

Для каждого эксперимента по сортированию PBMC от 3-4 доноров оттаивали и перемещали в пробирки, содержащие предварительно нагретую полную RPMI (RPMI, 10% инактивированной нагреванием FBS и 1% пенициллина/стрептомицина), промывали и инкубировали по отдельности при 37°C в течение 16 ч. Объединенные PBMC обогащали в отношении зрелых В-клеток с помощью положительного отбора с использованием CD22+ магнитных шариков (Miltenyi Biotec). Клетки ресуспендировали в забуференном Tris солевом растворе с pH 7,4, содержащем 2 mM EDTA и 0,25% бычьего сывороточного альбумина фракции V (TBS Buffer). Клетки окрашивали внеклеточными маркерами IgG-FITC, CD19-PerCPy5.5 и CD27-PECy7 (все от BD Biosciences), для того чтобы пометить В-клетки. Отбирали десять миллионов клеток и в качестве отрицательного контроля использовали конъюгаты, меченые биотином и стрептавидином. Оставшиеся клетки инкубировали с пулом из десяти тау-пептидных тетрамеров с двойной меткой (SA-APC и SA-PE) при 16,8 нМ каждого. Клетки инкубировали в течение 60 мин. при 4°C с осторожным перемешиванием, дважды промывали и повторно суспендировали при 20 миллионах клеток на мл в TBS-буфере. Перед сортированием добавляли DAPI (Thermo Fisher) в качестве маркера живых клеток, и клетки сортировали с помощью Beckman Coulter MoFlo XDP. Образцы отрицательного контроля использовали для

определения неспецифического связывания и соотношения сигнал-шум. CD19+, IgG+, CD27hi и положительные в отношении двух антигенов клетки собирали, и помещали в отдельные лунки 96-луночного планшета для ПЦР, и хранили при -80°C .

ПРИМЕР 3

Выделение генов тяжелой и легкой цепи из одиночных В-клеток, специфичных к тау-белку

Как подробно описано в примере 2, В-клетки памяти с реактивностью к тау-пептидным тетрамерам идентифицировали, выделяли и сортировали в отдельные микротитрационные лунки. cDNA тяжелой и легкой цепи выделяли посредством двухстадийного подхода, основанного на ПЦР, из отдельных В-клеток, и при этом последовательности варьибельного домена клонировали и экспрессировали *in vitro* в качестве полноразмерных рекомбинантных антител IgG1 и, таким образом, они представляли собой человеческие химерные антитела.

Синтез первой цепи cDNA

Первую цепь комплементарной ДНК (cDNA) получали из одиночных отсортированных клеток в соответствии с протоколом производителя (Superscript III, Invitrogen Corp.) со следующими модификациями: в каждую лунку, содержащую одну В-клетку, добавляли 0,5 мкл 10% NP-40, 1,0 мкл олиго-dT, 1,0 мкл dNTP и инкубировали образцы при 65°C в течение 5 мин. После инкубирования образцы помещали на лед на 1 мин. В каждую лунку добавляли следующее: 2,0 мкл DTT, 4,0 мкл MgCl_2 , 1,0 мкл SuperScript RT и 0,5 мкл RNaseOut. Образцы инкубировали при 50°C в течение 50 мин. с последующим инкубированием при 85°C в течение 5 мин.

Стадия I. Амплификация

Для исходной ПЦР (стадия I) 2,5 мкл препарата cDNA использовали в качестве матрицы для амплификации тяжелой и легкой каппа- или лямбда-цепей. Использовали пулы праймеров, специфичных к лидерным областям тяжелой цепи антитела (праймеры CB-5'LVH, **таблица 1**), легкой каппа-цепи (праймеры CB-5'LVk, **таблица 2**) и легкой лямбда-цепи (праймеры CB-5' LVlam, **таблица**

3). На стадии I ПЦР-реакции использовали один обратный праймер, специфичный к CH1-области, СК и CL-областям тяжелой цепи, легкой каппа-цепи и легкой лямбда-цепи, соответственно.

Таблица 1	ПРЯМЫЕ ПРАЙМЕРЫ ДЛЯ VH НА СТАДИИ I	
ID праймера	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ДНК (5'-3')	SEQ ID NO:
CB-5'LVH1a	ATGGACTGGACCTGGAGGTTCCCTC	7
CB-5'LVH1b	ATGGACTGGACCTGGAGGATCCTC	8
CB-5'LVH1c	ATGGACTGGACCTGGAGGGTCTTC	9
CB-5'LVH1d	ATGGACTGGACCTGGAGCATCC	10
CB-5'LVH2	GGACATACTTTGTTCCACGCTCCTGC	11
CB-5'LVH3a	AGGTGTCCAGTGTGAGGTGCAGC	12
CB-5'LVH3b	AGGTGTCCAGTGTGAGGTGCAGC	13
CB-5'LVH3c	AGGTGTCCAGTGTGAGGTACAGC	14
CB-5'LVH4	GCAGCTCCCAGATGGGTCCTG	15
CB-5'LVH5	TCAACCGCCATCCTCGCCCTC	16
CB-5'LVH6	GTCTGTCTCCTTCCTCATCTTCCTGC	17
3'CgCH1	GGAAGGTGTGCACGCCGCTGGTC	18

Таблица 2	ПРЯМЫЕ ПРАЙМЕРЫ ДЛЯ VK НА СТАДИИ I	
ID праймера	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ДНК (5'-3')	SEQ ID NO:
CB-5'LVk1a	ATGAGGGTCCCCGCTCAGCTC	19
CB-5'LVk1b	ATGAGGGTCCCTGCTCAGCTC	20
CB-5'LVk1c	ATGAGAGTCCCTCGCTCAGCTC	21
CB-5'LVk2	TGGGGCTGCTAATGCTCTGG	22
CB-5'LVk3	CCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAG	23
CB-5'LVk4	TCTCTGTTGCTCTGGATCTCTGGTGC	24
CB-5'LVk5	CTCCTCAGCTTCCTCCTCCTTTGG	25
CB-5'LVk6	AACTCATTGGGTTTCTGCTGCTCTGG	26
3'Ck-Rev543	GTTTCTCGTAGTCTGCTTTGCTCAGC	27
3'Ck-Rev494	GTGCTGTCCCTTGCTGTCCTGCTC	28
3'Ck-Rev	GCACTCTCCCCTGTTGAAGCTCTTTG	29

Таблица 3	ПРЯМЫЕ ПРАЙМЕРЫ ДЛЯ VL НА СТАДИИ I (5'-3')	
Primer ID	DNA SEQUENCE (5'-3')	SEQ ID NO:
CB-5' L Vlam1	CTCCTCGCTCACTGCACAGG	30
CB-5' L Vlam2	CTCCTCTCTCACTGCACAGG	31
CB-5' L Vlam3	CTCCTCACTCGGGACACAGG	32
CB-5' L Vlam4	ATGGCCTGGACCCCTCTCTG	33
CB-5' L Vlam5	ATGGCATGGATCCCTCTCTTCCTC	34

3'Cl -Rev	CACTAGTGTGGCCTTGTGGCTTG	35
-----------	-------------------------	----

Стадия II. Амплификация

Для стадии II 2,5 мкл ПЦР-продукта из стадии I использовали в качестве матрицы для амплификации переменных областей тяжелой цепи и легких каппа- или лямбда-цепей. Для получения ДНК из переменных областей использовали пул прямых и обратных праймеров, специально сконструированных для области каркаса 1 тяжелой цепи (праймеры pCB-IgG-VH и 3'SalI_{JH}, **таблица 4**), легкой каппа-цепи (праймеры pCB-IgG-VK и 3'J_k, **таблица 5**) и легкой лямбда-цепи антитела (праймеры CB-VL и 3'Clam для стадии II, **таблица 6**). Кроме того, праймеры из стадии II были сконструированы для введения сайтов рестрикции XbaI (прямые праймеры VK и VL) и XhoI (праймеры 3'SalI_{JH}) для последующего клонирования. После реакций амплификации на стадии II ПЦР-продукты переменного домена тяжелой и легкой цепи анализировали с использованием 1% агарозного геля. Фрагменты переменной области тяжелой и легкой цепи очищали в соответствии с протоколом производителя (Qiagen) и использовали на стадии III ПЦР-реакции.

Таблица 4	Прямые и обратные праймеры для VH на стадии II	
ID праймера	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ДНК (5' - 3')	SEQ ID NO:
pCB-IgG-VH1a	CCTGTCTGGAATTCAGCATGGCCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTC	36
pCB-IgG-VH1b	CCTGTCTGGAATTCAGCATGGCCCAGGTCCAGCTGGTGCAGTC	37
pCB-IgG-VH1c	CCTGTCTGGAATTCAGCATGGCCCAGGTTTCAGCTGGTGCAGTC	38
pCB-IgG-VH1d	CCTGTCTGGAATTCAGCATGGCCCAGGTCCAGCTTGTGCAGTC	39
pCB-IgG-VH2a	CCTGTCTGGAATTCAGCATGGCCCAGGTACCTTGAGGGAGTCTGG	40
pCB-IgG-VH2b	CCTGTCTGGAATTCAGCATGGCCCAGGTACCTTGAAGGAGTCTGG	41
pCB-IgG-VH3a	CCTGTCTGGAATTCAGCATGGCCCAGGTGCAGCTGGTGGAGTC	42
pCB-IgG-VH3b	CCTGTCTGGAATTCAGCATGGCCGAGGTGCAGCTGTTGGAGTC	43
pCB-IgG-VH3c	CCTGTCTGGAATTCAGCATGGCCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTC	44
pCB-IgG-VH3d	CCTGTCTGGAATTCAGCATGGCCCAGGTACAGCTGGTGGAGTCTG	45
pCB-IgG-VH4a	CCTGTCTGGAATTCAGCATGGCCCAGSTGCAGCTGCAGGAG	46
pCB-IgG-VH4b	CCTGTCTGGAATTCAGCATGGCCCAGGTGCAGCTACAGCAGTGG	47
pCB-IgG-VH5	CCTGTCTGGAATTCAGCATGGCCGAGGTGCAGCTGGTGCAGTC	48
pCB-IgG-VH6	CCTGTCTGGAATTCAGCATGGCCCAGGTACAGCTGCAGCAGTCAG	49

pCB-IgG-VH7	CCTGTCTGGAATTCAGCATGGCCCAGGTGCAGCTGGTGCAATCTG	50
3'SalI JH 1/2/4/5	TCGGGCCTCGAGACTCACCTGAGGAGACGGTGACCAG	51
3'SalI JH3	TCGGGCCTCGAGACTCACCTGAAGAGACGGTGACCATTG	52
3'SalI JH6	TCGGGCCTCGAGACTCACCTGAGGAGACGGTGACCGTG	53

Таблица 5	ПРЯМЫЕ и ОБРАТНЫЕ ПРАЙМЕРЫ для VK на СТАДИИ II	
ID праймера	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ДНК (5'-3')	SEQ ID NO:
pCB-IgG-VK1a	CCGGTCTAGAGTTTTCCATGGCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCC	54
pCB-IgG-VK1b	CCGGTCTAGAGTTTTCCATGGCGGACATCCAGTTGACCCAGTCTCC	55
pCB-IGG-VK1c	CCGGTCTAGAGTTTTCCATGGCGGCCATCCAGTTGACCCAGTCTCC	56
pCB-IGG-VK2a	CCGGTCTAGAGTTTTCCATGGCGGATRTTGTGATGACTCAGTCTCCAC TC	57
pCB-IgG-VK3a	CCGGTCTAGAGTTTTCCATGGCGGAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAG	58
pCB-IgG-VK3b	CCGGTCTAGAGTTTTCCATGGCGGAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAG	59
pCB-IgG-VK3c	CCGGTCTAGAGTTTTCCATGGCGGAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAG	60
pCB-IgG-VK4	CCGGTCTAGAGTTTTCCATGGCGGACATCGTGATGACCCAGTCTCC	61
pCB-IgG-VK5	CCGGTCTAGAGTTTTCCATGGCGGAAACGACACTCACGCAGTCTCC	62
pCB-IgG-VK6	CCGGTCTAGAGTTTTCCATGGCGGAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAG	63
3'Jk1 Rev I1a	CGCAAAGTGCACTTACGTTTGATTTCCACCTTGGTCCCTTGGC	64
3'Jk2 Rev I1b	CGCAAAGTGCACTTACGTTTGATCTCCAGCTTGGTCCCCTGGC	65
3'Jk4 Rev I1c	CGCAAAGTGCACTTACGTTTGATATCCACTTTGGTCCCAGGGC	66
3'Jk3 Rev I1c	CGCAAAGTGCACTTACGTTTGATCTCCACCTTGGTCCCTCCGC	67
3'Jk5 Rev I1d	CGCAAAGTGCACTTACGTTTAATCTCCAGTCGTGTCCCTTGGC	68

Таблица 6	ПРЯМЫЕ и ОБРАТНЫЕ ПРАЙМЕРЫ для VL на СТАДИИ II	
ID праймера	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ДНК (5'-3')	SEQ ID NO:
CB-VL1	CCGGTCTAGAGTTTTCCATGGCGAATTTTATGCTGACTCAGCCCCACTC	69
CB-VL2	CCGGTCTAGAGTTTTCCATGGCGTCCTATGTGCTGACTCAGCC	70
CB-VL3	CCGGTCTAGAGTTTTCCATGGCGCAGTCTGTGCTGACGCAGCC	71
CB-VL4	CCGGTCTAGAGTTTTCCATGGCGCAGTCTGTGCTGACGCAGCC	72
CB-VL5	CCGGTCTAGAGTTTTCCATGGCGCAGTCTGCCCTGACTCAGCC	73
CB-VL6	CCGGTCTAGAGTTTTCCATGGCGTCTTCTGAGCTGACTCAGGACC	74
CB-VL7	CCGGTCTAGAGTTTTCCATGGCGTCCTATGAGCTGACTCAGCCACC	75
3'Слап для	CTCAGAGGAGGGYGGGAACAGAGTGAC	76

стадии II		
-----------	--	--

Стадия III. Амплификация: ПЦР с перекрывающимися праймерами

Для стадии III фрагменты ДНК варибельной области тяжелой и легкой цепи, полученные на стадии II, соединяли в одну кассету с помощью ПЦР с перекрывающимися праймерами с использованием следующего: 1) каппа-линкера или лямбда-линкера (способ получения линкера см. ниже), который отжигается на 3'-конце фрагмента легкой цепи из стадии II и на 5'-конце фрагмента тяжелой цепи из стадии II и содержит константную область либо каппа-, либо лямбда-цепи, 2) прямого перекрывающегося праймера с сайтом рестрикции XbaI и 3) обратного праймера с сайтом рестрикции XhoI. В результате этой реакции получают ампликон из приблизительно 2400 п.о. или 2200 п.о. (т.е. кассету) для каппа- или лямбда-цепей, соответственно, состоящую из варибельной области легкой цепи, линкера и варибельной области тяжелой цепи. После амплификации продукт ПЦР-реакции с перекрывающимися праймерами очищали посредством ПЦР в соответствии с инструкциями производителя (Qiagen PCR Purification Kit).

Получение линкера

Линкерный фрагмент амплифицировали при помощи pCB-IgG, причем вектор с двумя промоторами из CMV получали в лаборатории и использовали в качестве матрицы для экспрессии генов как тяжелой, так и легкой цепи, и при этом праймеры приведены в **таблице 7**. Длина линкерного фрагмента составляла 1765 или 1536 пар оснований для каппа- или лямбда-линкера, соответственно. Каппа-линкер содержал, в направлении от 5' к 3', последовательность интрона, за которой следовала константная область каппа-цепи, поли(А)-последовательность терминации и последовательность промотора цитомегаловируса, обеспечивающая возможность экспрессии рекомбинантных антител с одного вектора. Лямбда-линкер содержал константную область лямбда-цепи, поли(А)-последовательность терминации и последовательность промотора цитомегаловируса. Использовали стандартный обратный праймер (Linker_VH_HAVT20_pCB-IgG-R) и каппа-специфичный прямой праймер (Linker_CK_intron_pCB-IgG-F) (**таблица 7**). Амплифицированный

фрагмент отделяли с использованием 1% агарозного геля и очищали в соответствии с протоколом производителя (Qiagen Gel Extraction Kit).

Таблица 7	ЛИНКЕР И ПЕРЕКРЫВАЮЩИЕСЯ ПРАЙМЕРЫ	
ID праймера	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ (5'-3')	SEQ ID NO:
Linker_VH_HAVT20_pCB-IgG-R	GGCCATGCTGAATTCAGACAGG	78
Linker_CK_intron_pCB-IgG-F	AAACGTAAGTGCACCTTTCGCGCCGCTAGG	79
Linker_CL_intron_pCB-IgG-F_opt	ACTCTGTTCCCRCCCTCCTCTGAGG	80
pCB-overlap F	CCGGTCTAGAGTTTTCCATGGCG	81
pCB-overlap R	TCGGGCCTCGAGACTCACC	82

Клонирование в вектор для экспрессии последовательностей млекопитающего

После очистки продукта, полученного в результате ПЦР с перекрывающимися праймерами, фрагмент расщепляли посредством XhoI и XbaI и затем отделяли с использованием 1% агарозного геля. Полосу, соответствующую перекрывающейся кассете (~2,4 т.п.о.), очищали и лигировали в вектор экспрессии IgG1, pCB-IgG. Гены переменных цепей антител субклонировали в этот вектор и осуществляли рекомбинантную экспрессию антител в виде IgG1, независимо от их первоначального (нативного) изотипа. (Пример аминокислотной последовательности константной области тяжелой цепи IgG1 показан в SEQ ID NO:83 и аминокислотной последовательности константной области легкой каппа-цепи показан в SEQ ID NO:84). Все трансформации проводили с использованием клеток DH5a Max Efficiency (Invitrogen Corp.) и выделяли с использованием 250 мкл SOC в течение 1 ч. при 37°C. Приблизительно 100 мкл выделенных клеток высевали на чашки Петри с карбенициллином, дополненным 20 мМ глюкозы. Чашки Петри инкубировали в течение ночи при 37°C для обеспечения роста колоний. Оставшуюся смесь выделенных клеток культивировали с использованием 4 мл среды Super Broth (SB), дополненной 50 мкг/мл карбенициллина и инкубировали в течение ночи при 37°C со встряхиванием при 250 об./мин. На следующий день с каждой чашки Петри отбирали 5 колоний и выращивали в 3 мл среды SB, дополненной 50 мкг/мл карбенициллина в течение ночи при 37°C.

Ночные культуры использовали для получения плазмидной ДНК (Qiagen).

ПРИМЕР 4

Секвенирование последовательностей антител, идентификация последовательностей зародышевого типа и подтверждение реактивности в отношении тау-пептида в супернатанте трансфекции

Для экспрессии IgG1 получали плазмидную ДНК из вышеупомянутых 4 мл культур с использованием минипрепов (Qiagen) и использовали для трансфицирования клеток 293Expi с применением ExpiFectamine согласно протоколам производителя (Invitrogen, Corp.). Продолжительность трансфекций составляла минимум 72 ч. в 10 мл культурах, с тем чтобы обеспечить достаточную экспрессию IgG1. Клеточную среду собирали после трансфекции и центрифугировали, с тем чтобы удалить клетки и дебрис. Количественное определение в супернатантах проводили с использованием сенсорных наконечников с белком А на системе Octet Red (ForteBio). Каждый супернатант затем исследовали посредством ELISA с пептидом-приманкой, для того чтобы подтвердить присутствие антител с реактивностью в отношении тау-белка. Получали плазмидную ДНК с использованием минипрепа (Qiagen) из четырех отдельно отобранных культур из примера 3, и при этом тяжелые и легкие цепи секвенировали с использованием праймеров pC9_seq_HC-R (5'CATGTCACCGGGGTGTGG3') (SEQ ID NO: 85) и pC9_seq_LC-R (5'TCACAGGGGATGTTAGGGACA3') (SEQ ID NO:86). Для последующих экспериментов выбрали один клон из четырех.

При помощи белковой и нуклеотидной последовательности вариабельной области тяжелой и легкой цепи клонов антител CBTAU-7.1 (SEQ ID NO:87, 88, 89, 90), CBTAU-8.1 (SEQ ID NO:91, 92, 93, 94), CBTAU-16.1 (SEQ ID NO:95, 96, 97, 98), CBTAU-18.1 (SEQ ID NO: 99, 100, 101, 102), CBTAU-20.1 (SEQ ID NO:103, 104, 105, 106), CBTAU-22.1 (SEQ ID NO:107, 108, 109, 110), CBTAU-24.1 (SEQ ID NO:111, 112, 113, 114), CBTAU-27.1 (SEQ ID NO:115, 116, 117, 118), CBTAU-28.1 (SEQ ID NO:119, 120, 121, 122), CBTAU-41.1 (SEQ ID NO:123, 124, 125, 126), CBTAU-41.2 (SEQ ID NO:127, 128, 129, 130), CBTAU-42.1 (SEQ ID NO:131, 132, 133, 134), CBTAU-43.1 (SEQ ID NO:135, 136, 137, 138), CBTAU-44.1 (SEQ ID NO:139, 140, 141,

142), CBTAU-45.1 (SEQ ID NO:143, 144, 145, 146), CBTAU-46.1 (SEQ ID NO:147, 148, 149, 150), CBTAU-47.1 (SEQ ID NO:151, 152, 153, 154), CBTAU-47.2 (SEQ ID NO:155, 156, 157, 158) и CBTAU-49.1 (SEQ ID NO:159, 160, 161, 162) определяли новые CDR для выбранных антител к тау-белку (**таблица 8**).

Получали антитело к тау-белку CBTAU-7.1, содержащее VH с SEQ ID NO: 87, и VL с SEQ ID NO: 88, и константную область IgG1 человека. Получали антитело к тау-белку CBTAU-8.1, содержащее VH с SEQ ID NO: 91, и VL с SEQ ID NO: 92, и константную область IgG1 человека. Получали антитело к тау-белку CBTAU-16.1, содержащее VH с SEQ ID NO: 95, и VL с SEQ ID NO: 96, и константную область IgG1 человека. Получали антитело к тау-белку CBTAU-18.1, содержащее VH с SEQ ID NO: 99, и VL с SEQ ID NO: 100, и константную область IgG1 человека. Получали антитело к тау-белку CBTAU-20.1, содержащее VH с SEQ ID NO: 103, и VL с SEQ ID NO: 104, и константную область IgG1 человека. Получали антитело к тау-белку CBTAU-22.1, содержащее VH с SEQ ID NO: 107, и VL с SEQ ID NO: 108, и константную область IgG1 человека. Получали антитело к тау-белку CBTAU-24.1, содержащее VH с SEQ ID NO: 111, и VL с SEQ ID NO: 112, и константную область IgG1 человека. Получали антитело к тау-белку CBTAU-27.1, содержащее VH с SEQ ID NO: 115, и VL с SEQ ID NO: 116, и константную область IgG1 человека. Получали антитело к тау-белку CBTAU-28.1, содержащее VH с SEQ ID NO: 119, и VL с SEQ ID NO: 120, и константную область IgG1 человека. Получали антитело к тау-белку CBTAU-41.1, содержащее VH с SEQ ID NO: 123, и VL с SEQ ID NO: 124, и константную область IgG1 человека. Получали антитело к тау-белку CBTAU-41.2, содержащее VH с SEQ ID NO: 127, и VL с SEQ ID NO: 128, и константную область IgG1 человека. Получали антитело к тау-белку CBTAU-42.1, содержащее VH с SEQ ID NO: 131, и VL с SEQ ID NO: 132, и константную область IgG1 человека. Получали антитело к тау-белку CBTAU-43.1, содержащее VH с SEQ ID NO: 135, и VL с SEQ ID NO: 136, и константную область IgG1 человека. Получали антитело к тау-белку CBTAU-44.1, содержащее VH с SEQ ID NO: 139, и VL с SEQ ID NO: 140, и константную область IgG1 человека. Получали антитело к тау-белку CBTAU-45.1,

содержащее VH с SEQ ID NO: 143, и VL с SEQ ID NO: 144, и константную область IgG1 человека. Получали антитело к тау-белку CBTAU-46.1, содержащее VH с SEQ ID NO: 147, и VL с SEQ ID NO: 148, и константную область IgG1 человека. Получали антитело к тау-белку CBTAU-47.1, содержащее VH с SEQ ID NO: 151, и VL с SEQ ID NO: 152, и константную область IgG1 человека. Получали антитело к тау-белку CBTAU-47.2, содержащее VH с SEQ ID NO: 155, и VL с SEQ ID NO: 156, и константную область IgG1 человека. Получали антитело к тау-белку CBTAU 49.1, содержащее VH с SEQ ID NO: 159, и VL с SEQ ID NO: 160, и константную область IgG1 человека.

Таблица 8. Аминокислотные последовательности CDR вариабельной области тяжелой и легкой цепи

Клон	Область аминокислот таубелка	CDR1 (SEQ ID NO:)	CDR2 (SEQ ID NO:)	CDR3 (SEQ ID NO:)
CBTAU 7.1	194-212	SYWMH (163)	RINSDGSDTNYADSVKG (164)	GRSYGFFDY (165)
		RASQIISNYLA (166)	GASSRAT (167)	QQYGTSPRT (168)
CBTAU 8.1	194-212	TYGMH (169)	VIWFDGNNKYYADSVKG (170)	DWWEAGCRPCYFFDY (171)
		KSSQSVLYSSNNKNYLA (172)	WASTRES (173)	QQYYSPPLT (174)
CBTAU 16.1	204-221	DYWMS (175)	NINQDGSAAYYVDSVRG (176)	DAHYYDRNRNNYYYYFDF (177)
		RASQSVGANLA (178)	SASTRAT (179)	QQYNNWPRT (180)
CBTAU 18.1	200-217	SGNYYWS (181)	RMSSSGSTNYPNPSLKS (182)	ESGSSWQNHYYYYGMDV (183)
		KSSQSVLYSSNNKNYLA (172)	WASTRES (173)	QQYYSTPLT (184)
CBTAU 20.1	58-78	NYAMS (185)	GISSDGNTFYADSVKG (186)	ESGRWGGGTLYGAHY (187)
		KSSQSLLYSSNNKNYLT (188)	WASTRES (173)	QQYYSSPLT (189)

CBTAU 22.1	406-429	DYNVH (190)	RISPNSGGTKYAQKFQG (191)	GHCDGTTCSRAY (192)
		RSSQSLHRSRGHKYLH (193)	LGSNRAS (194)	MQTLQTPWT (195)
CBTAU 24.1	221-245	GYYLH (196)	WVNPRSGGTSYPPKFQG (197)	GRIPDVTAFDI (198)
		KSSESLLYDSNNKNYLA (199)	WASTRES (173)	QQYFSTPWT (200)
CBTAU 27.1	299-328	DYWTA (201)	IIYSGSDSDTRYHPSVQG (202)	LDARVDAGWQLDS (203)
		KSSQSVFSRDNNKNYLA (204)	WASSRES (205)	QHYFNTPHN (206)
CBTAU 28.1	52-71	NYWIG (207)	IIYPGSDSDTRYSPPFQG (208)	VGRPSKGGWFDP (209)
		ESSQTLLYSSNEKNYLA (210)	WASTPES (211)	QQYYNSPYT (212)
CBTAU 41.1	406-429	DSYMS (213)	YISRSSSHTNYADSVKG (214)	VQTTMIEGKTKLNYFDY (215)
		ESSHSLLYRSNNRNYLA (216)	WASTRES (173)	QQFYTTPTYT (217)
CBTAU 41.2	406-429	DSYMS (213)	YISRSSSHTNYADSVKG (214)	VQTTMIEGKTKLNYFDY (215)
		ESSHSLLYRSNNKNYLA (218)	WASTRES (173)	QQFYTTPTYT (217)
CBTAU 42.1	406-429	KAWMS (219)	RIKSKVDGETTDYAAPV RG (220)	LIHCDLSACLPHF (221)
		ESSHSLLYRSNNKNYLA (218)	WASTRES (173)	QQFYTTPTYT (217)
CBTAU 43.1	299-328	NYWIA (222)	IIYPGSDSDTTYSPSFQG (223)	LPRTDGDNSIGYFEY (224)
		KSSQSVLYSSNSENYLA (225)	WASTRES (173)	QQYYSTPFT (226)
CBTAU 44.1	406-429	SYSMN (227)	YISSSTTTIYYADSVKG (228)	VPAPRLGGSYTY (229)
		RASQSVSSSYLA	GASSRAT	QQYGTSPLT

		(230)	(167)	(231)
CBTAU 45.1	406-429	DAWMS (232)	RIKSKNVGETTDYAEHV RG (233)	GLGGGTYG (234)
		RSSAGLRNNDGDILLS (235)	RVSRDS (236)	MRGPY (237)
CBTAU 46.1	82-103	IYEMN (238)	YITNRGSTIYYADSVKG (239)	PRIGARVFDV (240)
		KSSQTLLYKSNENYLA (241)	WASTRES (173)	QQYFTTALT (242)
CBTAU 47.1	52-71	DHWIG (243)	IIFPEDSDTRYSGSFEG (244)	VSVVRKGGWFDP (245)
		KSSQSLLYTSNNKNYLA (246)	WASTRES (173)	QQYYNSPYT (212)
CBTAU 47.2	52-71	DHWIG (243)	IIFPGSDIRYSPSFEG (247)	VAVVRKGGWFDS (248)
		KSTQSLLSANNKNYLA (249)	WASTRES (173)	QQYYNSPYT (212)
CBTAU 49.1	52-71	SYWIG (250)	IIYPDDSDTRYNASLEG (251)	RDRNCSGTTCYPRWFDS (252)
		KSSQSLFYSGNSKDFLA (253)	WASTRDS (254)	HQYNSTPLS (255)

Антитело CBTAU-7.1 содержит CDR1-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:163, CDR2-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:164 и CDR3-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:165, CDR1-область легкой цепи с SEQ ID NO:166, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:167 и CDR3-область легкой цепи с SEQ ID NO:168. Антитело CBTAU-8.1 содержит CDR1-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:169, CDR2-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:170 и CDR3-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:171, CDR1-область легкой цепи с SEQ ID NO:172, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:173 и CDR3-область легкой цепи с SEQ ID NO:174. Антитело CBTAU-16.1 содержит CDR1-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:175, CDR2-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:176 и CDR3-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:177, CDR1-область легкой цепи с SEQ ID NO:178, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:179 и CDR3-область легкой цепи с SEQ ID NO:180. Антитело CBTAU-18.1 содержит CDR1-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:181, CDR2-область

тяжелой цепи с SEQ ID NO:220 и CDR3-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:221, CDR1-область легкой цепи с SEQ ID NO:218, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:173 и CDR3-область легкой цепи с SEQ ID NO:217. Антитело CBTAU-43.1 содержит CDR1-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:222, CDR2-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:223 и CDR3-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:224, CDR1-область легкой цепи с SEQ ID NO:225, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:173 и CDR3-область легкой цепи с SEQ ID NO:226. Антитело CBTAU-44.1 содержит CDR1-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:227, CDR2-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:228 и CDR3-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:229, CDR1-область легкой цепи с SEQ ID NO:230, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:167 и CDR3-область легкой цепи с SEQ ID NO:231. Антитело CBTAU-45.1 содержит CDR1-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:232, CDR2-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:233 и CDR3-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:234, CDR1-область легкой цепи с SEQ ID NO:235, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:236 и CDR3-область легкой цепи с SEQ ID NO:237. Антитело CBTAU-46.1 содержит CDR1-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:238, CDR2-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:239 и CDR3-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:240, CDR1-область легкой цепи с SEQ ID NO:241, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:173 и CDR3-область легкой цепи с SEQ ID NO:242. Антитело CBTAU-47.1 содержит CDR1-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:243, CDR2-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:244 и CDR3-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:245, CDR1-область легкой цепи с SEQ ID NO:246, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:173 и CDR3-область легкой цепи с SEQ ID NO:212. Антитело CBTAU-47.2 содержит CDR1-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:243, CDR2-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:247 и CDR3-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:248, CDR1-область легкой цепи с SEQ ID NO:249, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:173 и CDR3-область легкой цепи с SEQ ID NO:212. Антитело CBTAU-49.1 содержит CDR1-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:250, CDR2-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:251 и CDR3-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:252, CDR1-область легкой цепи с SEQ ID NO:254, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:254 и CDR3-область легкой цепи с SEQ ID NO:255.

Нуклеотидные последовательности переменных областей

тяжелой и легкой цепи моноклональных антител к тау-белку сравнивали с известными последовательностями зародышевого типа посредством IgBLAST, инструмента анализа последовательностей переменного домена иммуноглобулинов, доступного в NCBI. (Nucleic Acids Res. 2013 Jul;41(Web Server issue):W34-40). Выравнивания последовательностей областей каркаса H1 и L1 тяжелой и легкой цепи с их соответствующей предложенной последовательностью зародышевой типа и ПЦР-праймером приведены в **таблице 9**. Подтвержденные последовательности увеличены в масштабе для экспрессии и очистки (подробно описано в примере 5). Выбранные клоны размножали в 50 мл культуры, и при этом получали плазмидную ДНК с использованием мидипрепа (набор Machery Nagel Midi Prep). Плазмидную ДНК затем использовали для трансфекции 30 мл культуры клеток 293Expi, как подробно описано в примере 5.

Таблица 9. Нуклеиновые кислоты каркаса H1 и L1, выровненные с последовательностью зародышевого типа и праймером

(Аминокислоты, приведенные выше) Различия отмечены нижним регистром букв. Нативный относится к антителу

mAb	SEQ ID NO	Аминоконцевая последовательность белка и N-концевая последовательность нуклеиновой кислоты
CBTAU-7.1		
VH	87	(Q V Q L V E S)
pCB-IgG-VH1b	37	CAGGTCCAGCTGGTGCAGTC
CBTAU-7.1VH	89	CAGGTCCAGCTGGTGGAGTCCGGGGGAGGCTTAGTTCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCT
IGHV3-74*01.	256	gAGGTgCAGCTGGTGGAGTCCGGGGGAGGCTTAGTTCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCT
VH нативного 7.1	257	(e V Q L V E)
VL	88	(D I V M T Q S P)
pCB-IgG-Vk4	61	GACATCGTGATGACCCAGTCTCC
CBTAU-7.1 VL	90	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAGAGAGCCACCCTCT
IGKV3-NL5*01	258	GAaATtGTGtTGACgCAGTCTCCAGcCACCCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAaAGAGCCACCCTCT
VL нативного 7.1	259	(e I V l T Q S P)

CBTAU-8.1		
VH	91	(Q V A L V E S)

pCB-IgG-VH3a	42	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTC
CBTAU-8.1 VH	93	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCGAGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGACGTCCCTG AGACTCTCCT
IGHV3-33*01	260	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCtgGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGACGTCCCTG AGACTCTCCT
VH нативного 8.1	261	(Q V A L V E S)
VL	92	(E T T L T Q S P)
pCB-IgG-Vk5	62	GAAACGACACTCACGCAGTCTCC
CBTAU-8.1 VL	94	GAAACGACACTCACGCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATCA
IGKV4-1*01	262	GAcAtcgtgaTgACcCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATCA
VL нативного 8.1	263	(d i v m T Q S P)

CBTAU-16.1		
VH	95	(E V Q L V Q)
pCB-IgG-VH5	48	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTC
CBTAU-16.1 VH	97	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTG AGACTCTCCT
IGHV3-64*01	264	GAGGTGCAGCTGGTGgAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTG AGACTCTCCT
VH нативного 16.1	265	(E V Q L V e S)
VL	96	(E I V M T Q S P)
pCB-IgG-VK3c	60	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCGG
CBTAU- 16.1VL	98	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCTCT
IGKV3-15*01	266	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCaGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCTCT
VL нативного 16.1	267	(E I V M T Q S P)

CBTAU-18.1		
VH	99	(Q V Q L L E S)
		Нет точного соответствия праймера

CBTAU-18.1 VH	101	CAGGTGCAGCTGTTGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAACCCTTCACAGACCCTG TCCCTCACCT
IGHV4-31*05 VH	268	CAGGTGCAGCTGcaGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTG TCCCTCACCT
нативного 18.1	269	(Q V Q L q E S)
VL	100	(E I V L T Q S P)
pCB-IgG- VK3b	59	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAG
CBTAU-18.1 VL	102	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCAACATTA
IGKV4-1*01	262	GACATcGTGaTGACcCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCAcCATcA
нативного 18.1	270	(d I V m T Q S P)

CBTAU-20.1		
VH	103	(Q V Q L V E S)
pCB-IgG- VH3d	45	CAGGTACAGCTGGTGGAGTCTG
CBTAU-20.1 VH	105	CAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTG AGACTCTCCT
IGHV3-23*04	271	gAGGTgCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTG AGACTCTCCT
нативного 20.1	272	(e V Q L V E S)
VL	104	(D I Q M T Q S P)
pCB-IgG- VK1a	54	GACATCCAGATGACCCAGTCTCC
CBTAU-20.1 VL	106	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATCA
IGKV4-1*01	262	GACATCgtGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATCA
нативного 20.1	273	(D I v M T Q S P)

CBTAU-22.1

VH	107	(Q V Q L V Q S)
pCB-IgG- VH1a	36	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTC
CBTAU-22.1 VH	109	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCCCAGTG AAGGTCTC
IGHV1-2*02	274	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTG AAGGTCTC
VH нативного 22.1	275	(Q V Q L V Q S)
VL	108	(D V V M T Q S P L)
		Нет точного соответствия праймера
CBTAU-22.1 VL	110	GATGTTGTGATGACGCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCTCACCCCTGGAGAGCCG GCCTCCATC
IGKV2-28*01	276	GATaTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCTCACCCCTGGAGAGCCG GCCTCCATC
VL нативного 22.1	277	(D i V M T Q S P L)

CBTAU-24.1		
VH	111	(Q V Q L V S G)
pCB-IgG- VH1d	39	CAGGTCCAGCTTGTGCAGTC
CBTAU-24.1 VH	113	CAGGTCCAGCTTGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTG AAGGTCTCC
IGHV1-3*01	278	CAGGTCCAGCTTGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTG AAGGTtTCC
VH нативного 24.1	279	(Q V Q L V S G)
VL	112	(D I Q M T Q S P)
pCB-IgG- VK1a	54	GACATCCAGATGACCCAGTCTCC
CBTAU-24.1 VL	114	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATC
IGKV4-1*01	262	GACATCgtGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATC
VL нативного 24.1	280	(D I v M T Q S P)

CBTAU27.1		
VH	115	(Q V Q L V E S)
pCB-IgG-VH3a	42	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTC
CBTAU27.1 VH	117	CAGGTTTCAGCTGGTGGAGTCTGGACCGGAGATGAGAAAAGCCCGGGGAGTCTCTG AAAATTTCC
IGHV5-51*01	281	gAGGTgCAGCTGGTGcAGTCTGGAgCaGAGgTGAAaAAAAGCCCGGGGAGTCTCTG AAgATcTCC
VH нативного 27.1	282	(e V Q L V q S)
VL	116	(D I Q L T Q S P)
pCB-IgG-VK1b	55	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCC
CBTAU27.1 VL	118	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCAGATTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGCGG GCCACCATC
IGKV4-1*01	262	GACATCgtGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATC
VL нативного 27.1	283	(D I v m T Q S) P

CBTAU28.1		
VH	119	(Q V Q L Q Q S)
pCB-IgG-VH6	49	CAGGTaCAGCTgCAGCAGTCAG
CBTAU28.1 VH	121	CAGGTGCAGCTACAGCAGTCAGGAGCAGAAAGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTG AAGATCTCC
IGHV5-51*01	281	gAGGTGCAGCTggtGCAGTctGGAGCAGAAAGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTG AAGATCTCC
VH нативного 28.1	284	(e V Q L v Q S)
VL	120	(D I Q M T Q S P)
pCB-IgG-VK1a	54	GACATCCAGATGACCCAGTCTCC
CBTAU28.1 VL	122	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATC
IGKV4-1*01	262	GACATCgtGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATC
VL нативного 28.1	285	(D I v M T Q S P)

CBTAU41.1		
VH	123	(E V Q L L E S)
pCB-IgG-VH3b	43	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTC
CBTAU41.1 VH	125	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTG AGACTCTCC
IGHV3-11*06	286	cAGGTGCAGCTGgTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTG AGACTCTCC
VH нативного 41.1	287	(q V Q L v E S)
VL	124	(D I Q M T Q S P)
pCB-IgG-VK1a	54	GACATCCAGATGACCCAGTCTCC
CBTAU41.1 VL	126	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GTCACCATC
IGKV4-1*01	262	GACATCgtGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GTCACCATC
VL нативного 41.1	288	(D I v M T Q S P)

CBTAU41.2		
VH	127	(E V Q L V Q S)
pCB-IgG-VH3b	43	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTC
CBTAU41.2 VH	129	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTG AGACTCTCC
IGHV3-11*06	286	cAGGTGCAGCTGGTgAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTG AGACTCTCC
VH нативного 41.2	289	(q V Q L v E S)
VL	128	(A I Q L T Q S P)
pCB-IgG-VK1c	56	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCC
CBTAU41.2 VL	130	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GTCACCATC
IGKV4-1*01	262	gaCATCgtGaTGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GTCACCATC
VL	290	(d I v m T Q S P)

нативного 41.2		
-------------------	--	--

CBTAU42.1		
VH	131	(Q L V Q S E G)
pCB-IgG- VH1a-c	36	CAGCTGGTGCAGTC
CBTAU42.1 VH	133	CAGCTGGTGCAGTCTGAGGGAGGCCTGGCAGAGCCTGGGGGGTCCCTTAGACTC
IGHV3-15*01	291	CAGCTGGTGgAGTCTGgGGGAGGCCTGGCAGAGCCTGGGGGGTCCCTTAGACTC
VH нативного 42.1	292	(Q L V e S g g)
VL	132	(E I V L T Q S P)
pCB-IgG- VK3a	58	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAG
CBTAU41.1 VL	134	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GTCACCATC
IGKV4-1*01	262	GAcATcGTGaTGACcCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GTCACCATC
VL нативного 42.1	293	(d I V m T Q S P)

CBTAU43.1		
VH	135	(Q V Q L V Q S)
pCB-IgG- VH1a	36	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTC
CBTAU43.1 VH	137	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGGAGAGGTGAAAAAGCCGGGGGAGTCTCTG AAGATCTCC
IGHV5-51*03	294	gAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGGAGAGGTGAAAAAGCCGGGGGAGTCTCTG AAGATCTCC
VH нативного 43.1	295	(e V Q L V Q S)
VL	136	(E I V L T Q S P)
pCB-IgG- VK3b	59	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAG
CBTAU43.1 VL	138	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATC
IGKV4-1*01	262	GAcATcGTGaTGACcCAGTCTCCAGCCTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG

		GCCACCATC
VL нативного 43.1	296	(d I V m T Q S P)

CBTAU44.1		
VH	139	(E V Q L V E S)
pCB-IgG- VH3c	44	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTC
CBTAU44.1 VH	141	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTG AGACTCTCC
IGHV3-48*01	297	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTG AGACTCTCC
VH нативного 44.1	298	(E V Q L V E S)
VL	140	(D I Q M T Q S)
pCB-IgG- VK1a	54	GACATCCAGATGACCCAGTCTCC
CBTAU44.1 VL	142	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCTC
IGKV3-20*01	299	GAaATtgtGtTGACgCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCTC
VL нативного 44.1	300	(e I v L T Q S)

CBTAU45.1		
VH	143	(E V Q L V E S)
pCB-IgG- VH3c	44	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTC
CBTAU45.1 VH	145	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCGCCACCCTTGGACAGCCG GCCTCCATC
IGHV3-15*02	301	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACTTGGTAAAGCCTGGGGGGTCCCTT AGACTCTCC
VH нативного 45.1	302	(E V Q L V E S)
VL	144	(E I V L T Q S P)
pCB-IgG- VK3b	59	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAG
CBTAU45.1	146	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCGCCACCCTTGGACAGCCG

VL		GCCTCCATC
IGKV2-30*01	303	GATgTTGTGaTGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCGCCACCCTTGGACAGCCG GCCTCCATC
VL нативного 45.1	304	(d v V m T Q S P)

CBTAU46.1		
VH	147	(Q V Q L V E S)
pCB-IgG- VH3d	45	CAGGTACAGCTGGTGGAGTCTG
CBTAU46.1 VH	149	CAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGAGAGTCCCTG AGACTCTCC
IGHV3-48*03	305	gAGGTgCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGAGAGTCCCTG AGACTCTCC
VH нативного 46.1	306	(E V Q L V E S)
VL	148	(D I Q L T Q S P)
pCB-IgG- VK1b	55	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCC
CBTAU46.1 VL	150	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATC
IGKV4-1*01	262	GACATCgtGaTGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATC
VL нативного 46.1	307	(D I v m T Q S P)

CBTAU47.1		
VH	151	(Q V Q L V Q S)
pCB-IgG- VH1a	36	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTC
CBTAU47.1 VH	153	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGTGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTG AAGATCTC
IGHV5-51*01	308	gAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGTGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTG AAGATCTC
VH нативного 47.1	309	(E V Q L V Q S)
VL	152	(A I Q L T Q S P)
pCB-IgG-	56	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCC

VK1c		
CBTAU44.1 VL	154	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATC
IGKV4-1*01	262	GaCATCgtGaTGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATC
VL нативного 47.1	310	(d I v m T Q S P)

CBTAU47.2		
VH	155	(Q V Q L V E S)
pCB-IgG- VH3d	45	CAGGTACAGCTGGTGGAGTCTG
CBTAU47.1 VH	157	CAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGAGCAGAACTGAAAAAGCCCGGGAGTCTCTG AAGATCTCC
IGHV5-51*01	281	gAGGTgCAGCTGGTGcAGTCTGGAGCAGAACTGAAAAAGCCCGGGAGTCTCTG AAGATCTCC
Native 47.2 VH	311	(e V Q L V q S)
VL	156	(E I V M T Q S P)
pCB-IgG- VK3c	60	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAG
CBTAU44.1 VL	158	GAAATTGTGATGACCCAGTCTCCAGAGTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATC
IGKV4-1*01	262	GAcATcGTGATGACCCAGTCTCCAGAGTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATC
VL нативного 47.2	312	(d I V M T Q S P)

CBTAU49.1		
VH	159	(Q V Q L V Q S)
pCB-IgG- VH1a	36	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTC
CBTAU49.1 VH	161	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCAGAGGTGAAAAAGCCGTGGGAGTCTCTG AAGATCTCC
IGHV5-51*03	294	gAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCAGAGGTGAAAAAGCCGTGGGAGTCTCTG AAGATCTCC
VH нативного 49.1	313	(e V Q L V Q S)
VL	160	(E I V L T Q S P)

pCB-IgG-VK6	63	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAG
CBTAU49.1 VL	162	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATC
IGKV4-1*01 VL	262	GAcATcGTGaTGACcCAGTCTCCAGACTTCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATC
нативного 49.1	314	(d I V m T Q S P)

Исследовали реактивность супернатантов IgG1, полученного в результате трансфекции, в отношении тау-пептидов посредством ELISA. Сначала 96-луночные планшеты с половинным объемом лунки для ELISA (Costar) покрывали 50 мкл бычьего актина (1 мкг/мл, Sigma) в качестве отрицательного контроля и антителом козы к F(ab)₂-фрагменту человека, очищенным аффинной хроматографией (2 мкг/мл, Jackson ImmunoResearch) для подтверждения получения антитела. Планшеты покрывали в TBS в течение ночи при 4°C. На следующий день планшеты промывали 5 раз TBS/0,05% Tween (TBS-T) и блокировали 150 мкл TBS-T плюс 2,5% BSA (блокирующий буфер) в течение 2 ч. Тау-пептиды захватывали на планшетах, покрытых стрептавидином (Pierce) в концентрации 0,43 мкМ в 100 мкл TBS. Тау-пептиды, используемые для настройки анализа ELISA, были такими же, как и приманки в соответствующем эксперименте по сортированию. Планшеты, покрытые тау-пептидом, затем инкубировали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Все планшеты затем промывали 5 раз TBS/0,05% Tween, и блокировали 150 мкл и 300 мкл (только планшеты с тау-пептидом) блокирующего буфера, и инкубировали при комнатной температуре в течение 2 ч. Супернатанты с IgG, полученным в результате трансфекции, разводили до 5 мкг/мл (исходя из количественной оценки при помощи Octet Red) и титровали в 5 раз в TBS/0,25% BSA. Мышиное антитело к актину (Sigma, № по кат. A3853) использовали в концентрации 1,25 мкг/мл в качестве положительного контроля для планшетов, покрытых бычьим актином. Коммерческие антитела использовали в концентрации 1 мкг/мл в качестве положительного контроля для анализа ELISA, включая моноклональное антитело AT8 (Thermo, MN1020), моноклональное антитело AT100 (Thermo, MN1060) и моноклональное антитело AT180 (Thermo, MN1040). Первичные

антитела инкубировали в течение 2 ч. при комнатной температуре и промывали 5 раз в TBS-T. В конечном итоге, Fab-антитело козы к IgG человека или конъюгированное с HRP антитело козы к IgG мыши (Jackson Labs) использовали при 1:2000 и 1:4000, соответственно, и инкубировали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Планшеты промывали 5 раз в TBS-T и проявляли субстратом для пероксидазы SureBlue Reserve TMB Microwell (KPL). Реакцию останавливали посредством добавления 50 мкл и 100 мкл (планшеты с пептидами) TMB Stop Solution (KPL) и измеряли поглощение при 450 нм с использованием планшет-ридера для ELISA. Результаты для супернатантов с указанными выше активностями связывания затем повторно подтверждали в независимом исследовании посредством ELISA. После повторного подтверждения выбирали клон для последующей экспрессии IgG и очистки (пример 5).

ПРИМЕР 5

Экспрессия IgG1 и очистка клонированных химерных mAb к тау-белку

После скрининга посредством ELISA и подтверждения реактивности антител выбранные клоны экспрессировали как IgG1, как указано в примере 4. Среду для культуры клеток собирали и центрифугировали, чтобы удалить клетки, по прошествии от не менее 72 ч. до не более 168 ч. Очищенные образцы надосадочной жидкости затем дважды пропускали через колонку с белком А на сефарозе (GE Healthcare Life Sciences) и промывали в 50 мл PBS. IgG затем элюировали 10 мл элюирующего буфера для IgG (Pierce) и нейтрализовали Tris с pH 8,0, а затем в течение ночи диализировали против PBS. Диализированные образцы концентрировали с использованием ультрацентрифужного блока с MWCO 10000 (Amicon) до конечного объема приблизительно 1 мл, и значения концентрации антител определяли с помощью сенсорных наконечников с белком А, используя IgG человека в качестве стандарта, на Octet Red384 (ForteBio). Очищенные антитела дополнительно подвергали контролю качества посредством осуществления SDS-PAGE в невозстанавливающих и восстанавливающих условиях и посредством эксклюзионной хроматографии.

ПРИМЕР 6

Связывание с IgG

Реактивность по отношению к тау-пептидам

IgG1, полученные и подвергнутые контролю качества, как описано выше, тестировали посредством ELISA в отношении их способности связываться с определенным(определенными) родственным(родственными) пептидом(пептидами), а также неродственным пептидом (таблица 10). 96-луночные планшеты для ELISA (Costar) или планшеты, покрытые стрептавидином (Pierce), покрывали соответственно антигеном (бычьим актином и антителом козы к F(ab)₂-фрагменту человека, очищенным аффинной хроматографией) или тау-пептидами, как подробно описано в примере 4. Очищенные IgG к тау-белку разводили до 5 мкг/мл в TBS, содержащем 0,25% BSA, и титровали в 5-кратных разведениях. Контрольные антитела и вторичные антитела использовали, как подробно описано в примере 4. Реактивность антител при 1 мкг/мл определяли посредством ELISA и оценивали как отсутствие связывания (-), слабую (-/+), среднюю (+) или сильную (++) . (-) для среднего значения двух показателей O.D. при 450 нм < 0,3; (- /+) для > 0,5 и < 1,0; (+) для > 1,0 и < 1,5; (++) для > 1,5.

Таблица

10 Родственные и неродственные пептиды, используемые в ELISA

mAb	Пептид	Последовательность пептида (pX) обозначает фосфорилированную аминокислоту	SEQ ID NO	Результаты
CBTAU-7.1	ptau 194-212 (pS202,pT205)	RSGYSSPG (pS) PG (pT) PGSRRT	315	+
	tau 194-212	RSGYSSPGSPGTPGSRRT	316	-
CBTAU-8.1	ptau 194-212 (pS202,pT205)	RSGYSSPG (pS) PG (pT) PGSRRT	315	-/+
	tau 194-212	RSGYSSPGSPGTPGSRRT	316	-
CBTAU-16.1	ptau 204-221 (pT212,pS214)	GTPGSRRT (pT) P (pS) LPTPPTR	317	++
	tau 204-221	GTPGSRRTPLPTPPTR	318	++
CBTAU-18.1	ptau 200-217 (pS210)	PGSPGTPGSR (pS) RTPSLPT	319	-/+
	tau 200-217	PGSPGTPGSRRTPLPT	320	-
	tau 186-253	GEPPKSGDRSGYSSPGSPGTPGSRRTPLPTPPTREPKKVAVVRTPPKSPSSAKSRLQTAPVMP	321	-

		DL		
CBTAU-20.1	ptau 58-76 (pS68, pT69)	EPGSETSDAK (pS) (pT) PTAEDVT	322	++
	ptau 59-78 (pT69, pT71)	PGSETSDAKS (pT) P (pT) AEDVTAP	323	++
	ptau 61-78 (pT71)	SETSDAKSTP (pT) AEDVTAP	324	-/+
	tau 42-103	GLKESPLQTP TEDGSEEPGSETSDAKSTPTAED VTAPLVDEGAPGKQAAAQPHTEI PEGTTA	325	-
CBTAU-22.1	ptau 406-429 (pS416, pS422)	RHLSNV SSTG (pS) IDMVD (pS) PQLATLA	326	++
	tau 389-441	GAEIVYKSPVVS GDTSPRHLSNV SSTGSIDMVD SPQLATLADEV SASLAKQGL	327	-
CBTAU-24.1	ptau 221-245 (pT231, pS238)	REP KKVAVVR (pT) PPKSPS (pS) AKSRLQT	328	++
	ptau 228-245 (pS238)	VVRTPPKSPS (pS) AKSRLQT	329	++
	ptau 225-245 (pS235, pS238)	KVAVVRTPPK (pS) PS (pS) AKSRLQT	330	++
	tau 186-253	GEPPKSGDRSGYSSPGSPGTPGSRSRTPSLPTP PTREP KKVAVVRTPPKSPSSAKSRLQTAPVPMP DL	321	++
CBTAU-27.1	tau 299-369	HVPGGGSVQIVYKPV DLSKVT SKCGSLGNIHHK PGGGQVEVKSEKLDFKDRVQSKIGSLDNITHVP GGGNK	331	+
	ptau 194-212 (pS202, pT205)	RSGYSSPG (pS) PG (pT) PGSRSRT	315	-
CBTAU-28.1	tau 42-103	GLKESPLQTP TEDGSEEPGSETSDAKSTPTAED VTAPLVDEGAPGKQAAAQPHTEI PEGTTA	325	++
	ptau 257-272	KSKIG (pS) TENLKHQPGG	332	-
CBTAU-41.1	ptau 406-429 (p416, p422)	RHLSNV SSTG (pS) IDMVD (pS) PQLATLA	326	+
	tau 389-441	GAEIVYKSPVVS GDTSPRHLSNV SSTGSIDMVD SPQLATLADEV SASLAKQGL	327	-
CBTAU-41.2	ptau 406-429 (p416, p422)	RHLSNV SSTG (pS) IDMVD (pS) PQLATLA	326	+
	tau 389-441	GAEIVYKSPVVS GDTSPRHLSNV SSTGSIDMVD SPQLATLADEV SASLAKQGL	327	-
CBTAU-42.1	ptau 406-429 (p416, p422)	RHLSNV SSTG (pS) IDMVD (pS) PQLATLA	326	++

	tau 389-441	GAEIVYKSPVVSGDTSRHLNSVSSSTGSIDMVD SPQLATLADEVASASLAKQGL	327	-
CBTAU- 43.1	tau 299-369	HVPGGGSVQIVYKPVLDLSKVTSTKCGSLGNIHHK PGGGQVEVKSEKLDFKDRVQSKIGSLDNITHVP GGGNK	331	+
	ptau 194-212 (pS202, pT205)	RSGYSSPG (pS) PG (pT) PGSRSRT	315	-
CBTAU- 44.1	ptau 406-429 (p416, p422)	RHLNSVSSSTG (pS) IDMVD (pS) PQLATLA	326	-/+
	tau 389-441	GAEIVYKSPVVSGDTSRHLNSVSSSTGSIDMVD SPQLATLADEVASASLAKQGL	327	-
CBTAU- 45.1	ptau 406-429 (p416, p422)	RHLNSVSSSTG (pS) IDMVD (pS) PQLATLA	326	++
	tau 389-441	GAEIVYKSPVVSGDTSRHLNSVSSSTGSIDMVD SPQLATLADEVASASLAKQGL	327	-
CBTAU- 46.1	tau 42-103	GLKESPLQPTPTEDGSEEPGSETSDAKSTPTAED VTAPLVDEGAPGKQAAAQPHTTEIPEGTTA	325	+
	ptau 224-241 (pT231, pS235)	KKVAVVR (pT) PPK (pS) PSSAKS	333	-
CBTAU- 47.1	tau 42-103	GLKESPLQPTPTEDGSEEPGSETSDAKSTPTAED VTAPLVDEGAPGKQAAAQPHTTEIPEGTTA	325	++
	ptau 257-272 (pS262)	KSKIG (pS) TENLKHQPGG	332	-
CBTAU- 47.2	tau 42-103	GLKESPLQPTPTEDGSEEPGSETSDAKSTPTAED VTAPLVDEGAPGKQAAAQPHTTEIPEGTTA	325	++
	ptau 257-272 (pS262)	KSKIG (pS) TENLKHQPGG	332	-
CBTAU- 49.1	tau 42-103	GLKESPLQPTPTEDGSEEPGSETSDAKSTPTAED VTAPLVDEGAPGKQAAAQPHTTEIPEGTTA	325	++
	ptau 224-241 (pT231, pS235)	KKVAVVR (pT) PPK (pS) PSSAKS	333	-
AT8	ptau 194-212 (pS202, pT205)	RSGYSSPG (pS) PG (pT) PGSRSRT	315	++
	tau 194-212	RSGYSSPGSPGTPGSRRT	316	-

***Аминокислотный участок в изоформе tau441 человека**

Результаты показаны на **фигуре 1 a-t**. Описанные в данном документе mAb к тау-белку можно подразделить на две основные группы: те, которые вступают в реакцию только с фосфорилированными пептидами (фосфозависимые mAb), и те, которые вступают в реакцию как с фосфорилированными, так и с нефосфорилированными пептидами (фосфонезависимые mAb). mAb к тау-белку СВТАУ-7.1, СВТАУ-8.1, СВТАУ-18.1 и СВТАУ-22.1 выделяли из индивидуумов без AD, используя подход, подробно описанный в примере 3. Эти mAb являются фосфозависимыми и, как показано посредством ELISA (**фиг. 1**), вступают в реакцию только с фосфорилированным пептидом, но не с нефосфорилированным пептидом, охватывающим этот участок, и не с нефосфорилированным вариантом этого пептида. mAb к тау-белку СВТАУ-7.1 и СВТАУ-8.1 вступают в специфичную реакцию с фосфорилированным пептидом, содержащим AT8-связывающий эпитоп. Этот пептид охватывает аминокислоты с 194 по 212 и содержит фосфорилированные остатки в положениях 202 и 205. СВТАУ-18.1 вступает в реакцию с фосфорилированным пептидом, охватывающим аминокислоты 200-217 с фосфорилированным сериновым остатком в положении 210. Наконец, СВТАУ-22.1 вступает в реакцию с пептидом, охватывающим аминокислоты 406-429, с двумя фосфорилированными сериновыми остатками в положениях 416 и 422.

Аналогично, СВТАУ-20.1 был идентифицирован у индивидуума без AD и является преимущественно фосфозависимым, так как он вступает в реакцию с тремя различными фосфорилированными пептидами, охватывающими аминокислоты 59-77. Два из этих пептидов характеризуются двойным фосфорилированием, один в положениях 68 и 69 и второй в положениях 69 и 71. СВТАУ-20.1 также вступает в реакцию с третьим пептидом, который характеризуется одинарным фосфорилированием в положении 71, что позволяет предположить, что фосфорилирование треонина 71 является достаточным и важным для реактивности СВТАУ-20.1. СВТАУ-20.1 проявляет слабую реактивность по отношению к нефосфорилированному пептиду, охватывающему участок 42-103.

Подобно вышеупомянутым mAb, СВТАУ-16.1 и СВТАУ-24.1 также выделяли из индивидуумов без AD; однако, оба mAb являются

фосфонеаависимыми и, как было видно из ELISA, вступают в реакцию как с фосфорилированным, так и с нефосфорилированным пептидом, охватывающим определенный участок. СВТАУ-16.1 вступает в реакцию с аминокислотным участком 204-221, тогда как СВТАУ-24.1 вступает в реакцию с тремя различными пептидами, охватывающими аминокислоты 221-245. Кроме того, два дополнительных mAb к тау-белку (СВТАУ-27.1 и СВТАУ-28.1) идентифицировали посредством скрининга, проводимого с образцами из доноров без AD с использованием нефосфорилированных пептидов длиной 60-70 аминокислот, соответствующих аминокислотным участкам 42-103 и 299-369 соответственно; следовательно, оба mAb являются специфичными к нефосфорилированному тау-белку.

В заключение, mAb СВТАУ 41.1, 41.2, 42.1, 43.1, 44.1, 45.1, 46.1, 47.1, 47.2 и 49.1 идентифицировали посредством небольшого исследования, в котором скринингу подвергали 25 молодых индивидуумов без AD (18-27 лет), 25 индивидуумов без AD (55+ лет), и 25 индивидуумов с AD (55+ лет). Набор пептидов, которые использовали для этого исследования, включал 8 фосфорилированных пептидов (в том числе родственный пептид для СВТАУ-22.1) и 2 нефосфорилированных пептида (родственные пептиды для СВТАУ-27.1 и СВТАУ-28.1). mAb СВТАУ 41.1, 41.2 и 42.1 выделяли из доноров с AD и подвергали реакции с родственным пептидом для СВТАУ-22.1. Аналогично СВТАУ-22.1, эти mAb являются фосфозависимыми, как показано на **фиг. 1 j-l**. У индивидуумов без AD (55+ лет) идентифицировали два дополнительных mAb (СВТАУ-44.1 и СВТАУ-45.1) с реактивностью по отношению к родственному пептиду для СВТАУ-22.1. Как и ожидалось, эти два антитела также являлись фосфозависимыми (**фиг. 1 n-o**). СВТАУ-43.1 также идентифицировали посредством скрининга, проводимого с индивидуумами без AD (55+ лет); однако, mAb было выделено с помощью родственного пептида для СВТАУ-27.1 и является специфичным к нефосфорилированному тау-белку (**фиг. 1 m**). В заключение, СВТАУ-46.1, 47.1, 47.2 и 49.1 были выделены из индивидуумов без AD (18-27 лет) с реактивностью по отношению к пептиду для СВТАУ-28.1 и, аналогично СВТАУ-28.1, являются специфичными к нефосфорилированному тау-белку (**фиг. 1 p-s**).

ПРИМЕР 7

Реактивность по отношению к парным спиральным филаментам и рекомбинантному тау-белку, определяемая посредством ELISA

Для того, чтобы дополнительно охарактеризовать специфичность некоторых химерных антител, тестировали их реактивность по отношению к рекомбинантному тау-белку, обогащенным и очищенным иммуноаффинным способом парным спиральным филаментам посредством ELISA.

RHF-тау-белок очищали иммуноаффинным способом в соответствии с протоколом Greenberg и Davies. Вкратце, кортикальные ткани, соответствующие индивидуумам с болезнью Альцгеймера, гомогенизировали в 10 объемах холодного буфера (10 mM Tris, pH 7,4, 1 mM EGTA, 0,8 M NaCl и 10% сахарозы) и центрифугировали при 27200 x g в течение 20 мин. при 4°C. К надосадочной жидкости добавляли N-лаурилсаркозин и 2-меркаптоэтанол для достижения конечной концентрации 1% (вес/об.) и 1% (об./об.) соответственно. Смесь инкубировали при 37°C в течение 2-2,5 ч. с постоянным покачиванием, после чего следовало центрифугирование при 108000 x g в течение 30 мин. при комнатной температуре. Осадок, содержащий RHF-тау-белок, промывали 3 раза в PBS и растворяли в PBS без ингибиторов белков и дополнительно центрифугировали при 12000 x g в течение 5 мин. Выделенную надосадочную жидкость, содержащую обогащенный RHF-тау-белок (eRHF-тау-белок), подвергали иммуноаффинной очистке на колонке для аффинной хроматографии с hTau10 и элюировали с помощью 3 M или 4 M KSCN в течение ночи при 4°C, после чего следовал диализ против 1 л. PBS при 4°C с 3 заменами буфера. hTau10 является антителом, образованным в собственной лаборатории при иммунизации рекомбинантным тау-белком. Оно связывается как с рекомбинантным, так и с RHF-тау-белком по аминоконцевому эпитопу. Очищенный иммуноаффинным способом RHF-тау-белок (iRHF-тау-белок) концентрировали с помощью устройства для центрифужной фильтрации от Sartorius.

Для ELISA 96-луночные планшеты для связывания с половинным объемом лунок (Costar) покрывали 50 мкл антигена в TBS (2 мкг/мл

рекомбинантного тау-белка, 2 мкг/мл бычьего актина и антитела козы к F(ab)₂-фрагменту человека, очищенного аффинной хроматографией, 1 мкг/мл аффинно очищенных парных спиральных филаментов и 1 мкг/мл моноклонального антитела к тау-белку HT7 (Thermo Scientific, MN1000)). На следующий день планшеты промывали в TBS-T и затем блокировали 150 мкл TBS с 2,5% BSA в течение 2 ч. при RT. После блокирования ePHF-тау-белок захватывали в течение 2 ч. при RT на планшете, покрытом антителом к тау-белку. Очищенные IgG к тау-белку разводили до 10 мкг/мл в TBS с 0,25% BSA, и IgG титровали в 5-кратных разведениях при RT в течение 2 ч. AT8 (10 мкг/мл) использовали в качестве положительного контроля для iPHF-тау-белка и захваченного ePHF-тау-белка. Планшеты промывали 5 раз в TBS-T, и добавляли вторичные антитела, разведенные в TBS с 0,25% BSA, и инкубировали при RT в течение 1 ч. Антитело козы к F(ab')₂ IgG человека (Jackson Labs) использовали в разведении 1:2000, и антитело козы к иммуноглобулинам мыши, конъюгированное с HRP (Jackson Labs), использовали в разведении 1:4000 (используемом для антитела к актину в качестве контроля). После инкубирования планшеты промывали 4 раза в TBS-T и проявляли субстратом пероксидазы для микролунок SureBlue Reserve TMB (KPL) в течение примерно 2 мин. Реакцию немедленно останавливали посредством добавления останавливающего раствора TMB (KPL), и измеряли поглощение при 450 нм, используя планшет-ридер для ELISA.

Результаты показаны на **фигуре 2 а-ж**. Как и ожидалось, посредством ELISA было выявлено, что фосфозависимые mAb CBTAU-7.1, CBTAU-8.1 и CBTAU-18.1 не вступают в реакцию с рекомбинантным тау-белком (**фиг. 2 а, b, d**). CBTAU-20.1 проявляет незначительную реактивность по отношению к рекомбинантному тау-белку, что согласуется с его слабой реактивностью по отношению к нефосфорилированному пептиду, охватывающему участок 42-103. Примечательно, что эти фосфозависимые mAb не проявляют какую-либо реактивность по отношению к парным спиральным филаментам (т.е. ePHF-тау-белку и iPHF-тау-белку), за исключением CBTAU-7.1, которое проявляет незначительную реактивность по отношению к ePHF-тау-белку при более высоких концентрациях антитела.

Наконец, фосфозависимое СВТАУ-22.1 не проявляет реактивность по отношению к рекомбинантному тау-белку, но вступает в реакцию как с iPHF-тау-белком, так и с ePHF-тау-белком (**фиг. 2f**).

Фосфонезависимые mAb к тау-белку СВТАУ-16.1 и СВТАУ-24.1 вступают в реакцию как с рекомбинантным тау-белком, так и с обоими форматами парных спиральных филаментов (т.е. iPHF-тау-белком и ePHF-тау-белком; **фиг. 2с и g**). СВТАУ-28.1 проявляет сильное связывание с рекомбинантным тау-белком при слабой иммунореактивности к обоим форматам PHF-тау-белка (**фиг. 2i**). В заключение, СВТАУ-27.1 проявляет слабую иммунореактивность по отношению как к рекомбинантному тау-белку, так и к PHF-тау-белку (**фиг. 1h**).

ПРИМЕР 8

Реактивность по отношению к парным спиральным филаментам и рекомбинантному тау-белку, определяемая посредством вестерн-блот-анализа

Для расширения наблюдений связывания rTau и PHF в ELISA и исследования того, играет ли вторичная структура роль в реактивности, рекомбинантный тау-белок, обогащенные и очищенные иммуноаффинным способом парные спиральные филаменты тестировали посредством вестерн-блот-анализа. Примерно 0,5 мкг iPHF, ePHF и 1 мкг rTau в 1X конечной концентрации буфера для образца NuPAGE LDS (конечная концентрация 0,5% LDS) (Novex, NP0007) нагревали при 70°C в течение 10 минут. Образцы загружали в 26-луночный 4-12% гель Bis-Tris Novex NuPAGE (Invitrogen) с подвижным буфером MOPS SDS (Novagen, NP0001) и затем переносили на нитроцеллюлозную мембрану. Мембрану блокировали в течение ночи в 1X Tris-буферизированном физиологическом растворе (TBS) с 0,05% Tween20 и 4% обезжиренного сухого молока. mAb СВТАУ использовали в качестве первичных при 25 мкг/мл в 1X TBS с 0,05% Tween20 и 4% обезжиренного сухого молока и инкубировали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Затем мембрану промывали 3 раза, каждый раз в течение 5 мин., в 1X TBS с 0,05% Tween20. Очищенное аффинной хроматографией конъюгированное с пероксидазой антитело козы к IgG человека, специфичное к Fcγ-фрагменту (Jackson

ImmunoResearch), затем использовали в качестве вторичного в разведении 1:2000 в 1X TBS с 0,05% Tween20 и 4% обезжиренного сухого молока и инкубировали в течение 45 мин. при RT. Мембрану промывали 3 раза, каждый раз в течение 5 мин., и проявляли с использованием набора Supersignal West Pico (Pierce).

Результаты вестерн-блот-анализа показаны на **фигуре 3**. На фигуре показана реактивность трех контрольных антител AT8, AT100 и HT7 (соответственно двух специфичных к фосфо-тау-белку и специфичного к общему тау-белку). Как для AT8, так и для AT100 показана характеристика PHF-тау-белка в виде трех полос, которые соответствуют приблизительно 68, 64 и 60 кДа. В отличие от результатов ELISA, посредством вестерн-блоттинга было выявлено, что фосфозависимые mAb CBTAU-7.1 и CBTAU-18.1 вступают в реакцию как с iPHF-тау-белком, так и с ePHF-тау-белком, что позволяет предположить, что эпитопы для этих моноклональных антител недоступны, когда тау-белок принимает конформации более высокого порядка, присутствующие в PHF-тау-белке. Однако, эти эпитопы становятся доступными в сильных денатурирующих условиях SDS-PAGE. CBTAU-27.1 проявляет связывание с рекомбинантным тау-белком и PHF, выявляемое в ходе вестерн-блоттинга, но слабую реактивность по отношению к ним, определяемую в ходе ELISA, что позволяет предположить, что эпитоп для этого антитела доступен только в сильных денатурирующих условиях. CBTAU-28.1 вступает в интенсивную реакцию с рекомбинантным тау-белком, выявляемую в ходе как вестерн-блоттинга, так и ELISA, и также проявляет реактивность по отношению к PHF-тау-белку, определяемую в ходе обоих анализов. CBTAU-28.1 вступает в реакцию с участком E1/E2 тау-белка (аминокислоты 42-103), который присутствует не во всех изоформах тау-белка; таким образом, с помощью CBTAU-28.1 обнаруживают только полосы 68 и 64 кДа PHF-тау-белка. В заключение, CBTAU-22.1 и CBTAU-24.1 демонстрируют аналогичные результаты в анализе ELISA, вступая в реакцию соответственно с PHF-тау-белком, но не с рекомбинантным тау-белком либо как с PHF-тау-белком, так и с рекомбинантным тау-белком.

ПРИМЕР 9

Реактивность по отношению к пептидным фрагментам тау-белка,

определяемая в ходе ELISA

Для определения характеристик специфичности выделенных антител, проводили тестирования их реактивности по отношению к фосфорилированным и нефосфорилированным тау-пептидам (**таблица 11-21, фигура 4 а-г**) посредством ELISA. Биотинилированные тау-пептиды синтезировали в промышленных масштабах и растворяли в воде при 1 нг/мл и замораживали при -80°C . Вкратце, 96-луночные планшеты для связывания стрептавидина (Thermo-Fisher) покрывали 2 мкг/мл тау-пептидов, разведенных в TBS, и инкубировали в течение ночи при 4°C . На следующий день планшеты промывали в TBS-T и затем блокировали 2,5% BSA в TBS в течение 2 ч. при RT. После блокирования очищенные IgG к тау-белку разводили до 2 мкг/мл (или до 5 мкг/мл и титровали в 5-кратных разведениях для более тонкого картирования CBTAU-27.1, 28.1, 43.1, 46.1, 47.1, 47.2 и 49.1, используя последовательности пептидов из **таблиц 15-20**) в TBS с 0,25% BSA и инкубировали при RT в течение 2 ч. Химеризированный человеческими участками вариант IgG AT8 (при 2 мкг/мл), описанный в примере 11, использовали в качестве положительного контроля в каждом эксперименте по картированию. Планшеты промывали 5 раз в TBS-T, после чего добавляли вторичное антитело [антитело козы к F(ab')_2 IgG человека (Jackson Labs) в разведении 1:2000], разведенное в TBS с 0,25% BSA, и инкубировали при RT в течение 1 ч. После инкубирования планшеты промывали 4 раза в TBS-T и проявляли субстратом пероксидазы для микролунок SureBlue Reserve TMB (KPL) в течение примерно 90 с. Реакцию немедленно останавливали посредством добавления останавливающего раствора TMB (KPL), и измеряли поглощение при 450 нм, используя планшет-ридер для ELISA. Каждый эксперимент проводили в трех повторностях в три разных дня. Реактивность считали положительной, если значения OD были равными или превышающими 0,4 в анализе ELISA. Для определения реактивности каждого mAb по отношению к фосфорилированным и нефосфорилированным тау-пептидам определяли реактивность антител при 2 мкг/мл посредством ELISA и оценивали как отсутствие связывания (-), слабую (-/+), среднюю (+) или сильную (++) . (-)

для среднего значения двух показателей O.D. при 450 нм < 0,3; (-/+) для > 0,5 и < 1,0; (+) для > 1,0 и < 1,5; (++) для > 1,5. Для более тонкого картирования СВТАУ-27.1, 28.1, 43.1, 46.1, 47.1, 47.2 и 49.1 (подробно описанного в **таблицах 15-20**) определяли реактивность антител при 1 мкг/мл посредством ELISA и оценивали как отсутствие связывания (-), слабую (-/+), среднюю (+) или сильную (++) . (-) для среднего значения трех показателей O.D. при 450 нм < 0,3; (-/+) для > 0,5 и < 1,0; (+) для > 1,0 и < 1,5; (++) для > 1,5.

Таблица 11. СВТАУ-7.1: пептиды для определения реактивности в ходе ELISA

Пептид	SEQ ID NO.	Последовательность пептида (pX) обозначает фосфорилированную аминокислоту	Результаты
tau 186-253	321	GEPPKSGDRSGYSSPGSPGTPGSRSRTPSLPTPPTREP KKVAVVRTPPKSPSSAKSRLQTAPVMPDPL	-
ptau 187-212	334	EPPKSGDRSG (pY) SSPGSPG (pT) PGSRSRRT	-/+
ptau 188-205	335	PPKSGDRSGY (pS) SPGSPGT	-
ptau 188-206	336	PPKSGDRSGY (pS (pS) PGSPGTP	-
ptau 188-209	337	PPKSGDRSGY (pS) SPG (pS) PGTPGSR	++
ptau 188-212	338	PPKSGDRSGY (pS) SPGSPG (pT) PGSRSRRT	-/+
ptau 189-206	339	PKSGDRSGYS (pS) PGSPGTP	-
ptau 189-209	340	PKSGDRSGYS (pS) PG (pS) PGTPGSR	-
ptau 189-212	341	PKSGDRSGYS (pS) PGSPG (pT) PGSRSRRT	+
tau 190-209	342	KSGDRSGYSSPGSPGTPGSR	-
ptau 192-209	343	GDRSGYSSPG (pS) PGTPGSR	-
ptau 192-212	344	GDRSGYSSPG (pS) PG (pT) PGSRSRRT	+
ptau 192-215	345	GDRSGYSSPG (pS) PGTPG (pS) RSRTPSL	-
ptau 192-217	346	GDRSGYSSPG (pS) PGTPGSR (pS) RTPSLPT	-
ptau 194-212	315	RSGYSSPG (pS) PG (pT) PGSRSRRT	+
tau 194-212	316	RSGYSSPGSPGTPGSRSRRT	-

Таблица 12. СВТАУ-18.1: пептиды для определения реактивности в ходе ELISA

Пептид	SEQ ID NO.	Последовательность пептида (pX) обозначает фосфорилированную аминокислоту	Результаты
ptau 186-253	321	GEPPKSGDRSGYSSPGSPGTPGSRSRTPSLPTPPTREP KVAVVRTPPKSPSSAKSRLQTAPVMPDPL	-
ptau 192-217	346	GDRSGYSSPG (pS) PGTPGSR (pS) RTPSLPT	++
ptau 194-212	315	RSGYSSPG (pS) PG (pT) GSRSRRT	-
tau 194-212*	316	RSGYSSPGSPGTPGSRSRRT	-

ptau 195-212	347	SGYSSPGSPG (pT) PGSRSRRT	-
ptau 195-215	348	SGYSSPGSPG (pT) PG (pS) RSRTPSL	-
ptau 195-217	349	SGYSSPGSPG (pT) PGSR (pS) RTPSLPT	++
ptau 195-219	350	SGYSSPGSPG (pT) PGSRSR (pT) PSLPTPP	-
tau 195-214	351	SGYSSPGSPGTPGSRSRTPS	-
ptau 198-215	352	SSPGSPGTPG (pS) RSRTPSL	-
ptau 198-217	353	SSPGSPGTPG (pS) R (pS) RTPSLPT	++
ptau 198-219	354	SSPGSPGTPG (pS) RSR (pT) PSLPTPP	-/+
ptau 198-221	355	SSPGSPGTPG (pS) RSRT (pS) LTPPTR	-
tau 198-217	356	SSPGSPGTPGSRSRTPSLPT	-
ptau 200-217	319	PGSPGTPGSR (pS) RTPSLPT	+
tau 200-217	320	PGSPGTPGSRSRTPSLPT	-
ptau 200-219	357	PGSPGTPGSR (pS) R (pT) PSLPTPP	-/+
ptau 200-221	358	PGSPGTPGSR (pS) RTP (pS) LTPPTR	-
ptau 200-224	359	PGSPGTPGSR (pS) RTPSLP (pT) PPTREPK	-

Таблица 13. CBTAU-22.1: пептиды для определения реактивности в ходе ELISA

Пептид	SEQ ID NO.	Последовательность пептида (pX) обозначает фосфорилированную аминокислоту	Результаты
ptau 404-421	360	SPRHLSNVSS (pT) GSIDMVD	-
ptau 404-429	361	SPRHLSNVSS (pT) GSIDMVD (pS) PQLATLA	++
tau 405-423	362	PRHLSNVSSSTGSIDMVDSP	-
ptau 406-423	363	RHLSNVSSSTG (pS) IDMVDSP	-
ptau 406-429	326	RHLSNVSSSTG (pS) IDMVD (pS) PQLATLA	++
tau 409-428	364	SNVSSSTGSIDMVDSPQLATL	-
ptau 412-429	365	SSTGSIDMVD (pS) PQLATLA	++
ptau 412-434	366	SSTGSIDMVD (pS) PQLA (pT) LADEVSA	++

Таблица 14. CBTAU-24.1: пептиды для определения реактивности в ходе ELISA

Пептид	SEQ ID NO.	Последовательность пептида (pX) обозначает фосфорилированную аминокислоту	Результаты
tau 221-253	367	GEPPKSGDRSGYSSPGSPGTPGSRSRTPSLPTPPTREP KKVAVVRTPPKSPSSAKSRLQTAPVMPDL	++
ptau 221-238	368	REPKKVAVVR (pT) PPKSPSS	-
ptau 221-242	369	REPKKVAVVR (pT) PPK (pS) PSSAKSR	-
ptau 221-244	370	REPKKVAVVR (pT) PPKSP (pS) SAKSRLQ	-
ptau 221-245	328	REPKKVAVVR (pT) PPKSPS (pS) AKSRLQT	++
ptau 225-242	371	KVAVVRTPPK (pS) PSSAKSR	-
ptau 225-244	372	KVAVVRTPPK (pS) P (pS) SAKSRLQ	-/+
ptau 225-245	330	KVAVVRTPPK (pS) PS (pS) AKSRLQT	++
ptau 227-244	373	AVVRTPPKSP (pS) SAKSRLQ	++

ptau 227-245	374	AVVRTPPKSP (pS) (pS) AKSRLQT	++
ptau 228-245	329	VVRTPPKSPS (pS) AKSRLQT	++

Таблица 15. СВТАУ-27.1: пептиды для определения реактивности в ходе ELISA

Пептид	SEQ ID NO.	Последовательность пептида (pX) обозначает фосфорилированную аминокислоту	Результаты
		Кластер 1	
tau 299-369	331	HVPGGGSVQIVYKPVDSLKVTSCGSLGNIHHKPGGGQV EVKSEKLDKDRVQSKIGSLDNITHVPGGGNK	++
		Cluster 2	
ptau 404-421 p414	360	SPRHLSNVSS (pT) GSIDMVD	-
ptau 404-429 p414, 422	361	SPRHLSNVSS (pT) GSIDMVD (pS) PQLATLA	-/+
ptau 406-423 p416	363	RHLSNVSSSTG (pS) IDMVDSP	-
ptau 406-429 p416, 422	326	RHLSNVSSSTG (pS) IDMVD (pS) PQLATLA	-/+
ptau 412-429 p422	365	SSTGSIDMVD (pS) PQLATLA	-/+
ptau 412-434 p422, 427	366	SSTGSIDMVD (pS) PQLA (pT) LADEVSA	-/+
tau 299-318	375	HVPGGGSVQIVYKPVDSLKV	+
tau 309-328	376	VYKPVDSLKVTSCGSLGNI	-/+
tau 319-338	377	TSKCGSLGNIHHKPGGGQVE	-
tau 329-348	378	HHKPGGGQVEVKSEKLDKDFD	-
tau 339-358	379	VKSEKLDKDRVQSKIGSLD	-
tau 349-369	380	RVQSKIGSLDNITHVPGGGNK	-

Таблица 16. СВТАУ-28.1: пептиды для определения реактивности в ходе ELISA

Пептид	SEQ ID NO.	Последовательность пептида	Результаты
tau 42-103	325	GLKESPLQTPTEDGSEEPGSETSDAKSTPTAEDVTAPL VDEGAPGKQAAAQPHT EIPEGTTA	++
tau 42-61	381	GLKESPLQTPTEDGSEEPGS	-
tau 52-71	382	TEDGSEEPGSETSDAKSTPT	++
ptau 58-75	383	EPGSETSDAK (pS) TPTAEDV	-
tau 62-81	384	ETSDAKSTPTAEDVTAPLVD	-
tau 72-91	385	AEDVTAPLVDEGAPGKQAAA	-
tau 82-103	386	EGAPGKQAAAQPHTEIPEGTTA	-

Таблица 17. СВТАУ-43.1: пептиды для определения реактивности в ходе ELISA

Пептид	SEQ ID	Последовательность пептида	Результаты
--------	--------	----------------------------	------------

	NO.		
tau 299-369	331	HVPGGGSVQIVYKPVDSLKVTSKCGSLGNIHHKPGGG QVEVKSEKLDKDRVQSKIGSLDNITHVPGGGNK	++
tau 299-318	375	HVPGGGSVQIVYKPVDSLKV	++
tau 309-328	376	VYKPVDSLKVTSKCGSLGNI	++
tau 319-338	377	TSKCGSLGNIHHKPGGGQVE	-
tau 329-348	378	HHKPGGGQVEVKSEKLDKFD	-
tau 339-358	379	VKSEKLDKDRVQSKIGSLD	-
tau 349-369	380	RVQSKIGSLDNITHVPGGGNK	-

Таблица 18. CBTAU-46.1: пептиды для определения реактивности в ходе ELISA

Пептид	SEQ ID NO.	Последовательность пептида	Результаты
tau 42-103	325	GLKESPLQTPTEDGSEEPGSETSDAKSTPTAEDVTAPL VDEGAPGKQAAAQPHTEIPEGTTA	++
tau 42-61	381	GLKESPLQTPTEDGSEEPGS	-
tau 52-71	382	TEDGSEEPGSETSDAKSTPT	-
tau 62-81	384	ETSDAKSTPTAEDVTAPLVD	-
tau 72-91	385	AEDVTAPLVDEGAPGKQAAA	-
tau 82-103	386	EGAPGKQAAAQPHTEIPEGTTA	++

Таблица 19. CBTAU-47.1 и CBTAU-47.2: пептиды для определения реактивности в ходе ELISA

Пептид	SEQ ID NO.	Последовательность пептида	Результаты
tau 42-103	325	GLKESPLQTPTEDGSEEPGSETSDAKSTPTAEDVTAPL VDEGAPGKQAAAQPHTEIPEGTTA	++
tau 42-61	381	GLKESPLQTPTEDGSEEPGS	-
tau 52-71	382	TEDGSEEPGSETSDAKSTPT	++
tau 62-81	384	ETSDAKSTPTAEDVTAPLVD	-
tau 72-91	385	AEDVTAPLVDEGAPGKQAAA	-
tau 82-103	386	EGAPGKQAAAQPHTEIPEGTTA	-

Таблица 20. CBTAU-49.1: пептиды для определения реактивности в ходе ELISA

Пептид	SEQ ID NO.	Последовательность пептида	Результаты
tau 42-103	325	GLKESPLQTPTEDGSEEPGSETSDAKSTPTAEDVTAPL VDEGAPGKQAAAQPHTEIPEGTTA	++
tau 42-61	381	GLKESPLQTPTEDGSEEPGS	-
tau 52-71	382	TEDGSEEPGSETSDAKSTPT	++
tau 62-81	384	ETSDAKSTPTAEDVTAPLVD	-
tau 72-91	385	AEDVTAPLVDEGAPGKQAAA	-
tau 82-103	386	EGAPGKQAAAQPHTEIPEGTTA	-

Таблица 21. AT8: пептиды для определения реактивности в

ходе ELISA

Пептид	SEQ ID NO.	Последовательность пептида (pX) обозначает фосфорилированную аминокислоту	Результат
ptau 189-212	341	PKSGDRSGYS (pS) PGSPG (pT) PGSRSRT	–
tau 192-211	387	GDRSGYSSPGSPGTPGSRSR	–
ptau 192-209	343	GDRSGYSSPG (pS) PGTPGSR	–
ptau 192-212	344	GDRSGYSSPG (pS) PG (pT) PGSRSRT	++
ptau 192-215	345	GDRSGYSSPG (pS) PGTPG (pS) RSRTPSL	–
ptau 192-217	346	GDRSGYSSPG (pS) PGTPGSR (pS) RTPSLPT	--
ptau 194-212	315	RSGYSSPG (pS) PG (pT) PGSRSRT	++
tau 194-212*	316	RSGYSSPGSPGTPGSRSR	–
ptau 195-212	347	SGYSSPGSPG (pT) PGSRSRT	–

Несмотря на то, что СВТАУ-7.1 выделяли с использованием пептида, содержащего эпитоп для AT8 (таблица 21; 192-212; pS202, pT205), фосфорилированные остатки, способствующие связыванию СВТАУ-7.1, оказались беспорядочно расположенными, включающими положения S202+T205, но также и комбинации S198+S202, S198+T205, S199+T205 и, возможно, Y197+T205. Нефосфорилированные пептиды не проявляли реактивность по отношению к СВТАУ-7.1. Для СВТАУ-18.1 установили, что минимальный эпитоп состоит из аминокислот 198-217 и зависит от pS210, но не в тех случаях, когда T212, S214 или T217 также являлись фосфорилированными. Установили, что реактивность СВТАУ-22.1 зависит от pS422, при этом для антитела СВТАУ-24.1 было выявлено сильное связывание с его соответствующим нефосфорилированным пептидом, и на него, таким образом, не влияет фосфорилирование.

СВТАУ-27.1 и СВТАУ-43.1 выделяли с использованием нефосфорилированного пептида, охватывающего аминокислоты 299-369. Примечательно, что для перекрывающихся пептидов в пределах этого участка были выявлены аналогичные требования к связыванию обоих mAb (т.е. СВТАУ-27.1 и СВТАУ-43.1 вступали в реакцию с пептидами, охватывающими соответственно аминокислоты 299-318 и 309-328), что позволяет предположить, что эпитоп для обоих mAb находится в пределах участка 299-328 в tau441 (фиг. 4а и с).

СВТАУ-28.1, 46.1, 47.1, 47.2 и 49.1 выделяли из образцов донора-человека с использованием пептида, охватывающего участок

42-103 в tau441. Тестирования реактивности каждого mAb в отношении меньшего набора перекрывающихся пептидов показали связывание для СВТАУ-47.1, 47.2 и 49.1, аналогичное СВТАУ-28.1 (т.е. реактивность по отношению к пептиду, охватывающему участок 52-71), что позволяет предположить сравнимые требования к связыванию; однако, СВТАУ-46.1 связывается с участком, расположенным в С-концевом направлении относительно участка для вышеупомянутых mAb (т.е. 82-103; **фиг. 4b и d-g**)

ПРИМЕР 10

Аланиновое сканирование пептидных эпитопов

Для определения дополнительных характеристик специфичности и вклада аминокислот в связывание каждого выделенного mAb проводили тестирования их реактивности по отношению к тау-пептидам посредством ELISA при замещении аланином в каждом положении. Все протоколы экспериментов были идентичны примеру 9. Реактивность антител при 1 мкг/мл определяли посредством ELISA и оценивали как отсутствие связывания (-), слабую (-/+), среднюю (+) или сильную (++). (-) для среднего значения двух показателей O.D. при 450 нм < 0,3; (-/+) для > 0,5 и < 1,0; (+) для > 1,0 и < 1,5; (++) для > 1,5. Результаты для каждого антитела показаны в **таблицах 22-29**.

Таблица 22. Результаты аланинового сканирования для СВТАУ-7.1 и СВТАУ-8.1

Участок (Tau441)	SEQ ID NO	Пептидная последовательность (pX) обозначает фосфорилированную аминокислоту	Резуль- таты 7.1	Резуль- таты 8.1
ptau 187-212	334	EPPKSGDRSGYSSPG (pS) PG (pT) PGSRSRT	++	++
ptau 187-212 (A187)	388	APPKSGDRSGYSSPG (pS) PG (pT) PGSRSRT	+	++
ptau 187-212 (A188)	389	EAPKSGDRSGYSSPG (pS) PG (pT) PGSRSRT	+	++
ptau 187-212 (A189)	390	EPAKSGDRSGYSSPG (pS) PG (pT) PGSRSRT	+	++
ptau 187-212 (A190)	391	EPPASGDRSGYSSPG (pS) PG (pT) PGSRSRT	++	++
ptau 187-212	392	EPPKAGDRSGYSSPG (pS) PG (pT) PGSRSRT	++	++

(A191)				
ptau 187-212 (A192)	393	EPPKSADRSYGSSPG (pS) PG (pT) PGSRSRT	++	++
ptau 187-212 (A193)	394	EPPKSGARSGYSSPG (pS) PG (pT) PGSRSRT	++	++
ptau 187-212 (A194)	395	EPPKSGDASGYSSPG (pS) PG (pT) PGSRSRT	++	++
ptau 187-212 (A195)	396	EPPKSGDRAGYSSPG (pS) PG (pT) PGSRSRT	++	++
ptau 187-212 (A196)	397	EPPKSGDRSAYSSPG (pS) PG (pT) PGSRSRT	++	++
ptau 187-212 (A197)	398	EPPKSGDRSGASSPG (pS) PG (pT) PGSRSRT	++	++
ptau 187-212 (A198)	399	EPPKSGDRSGYASPG (pS) PG (pT) PGSRSRT	++	++
ptau 187-212 (A199)	400	EPPKSGDRSGYSAPG (pS) PG (pT) PGSRSRT	+	++
ptau 187-212 (A200)	401	EPPKSGDRSGYSSAG (pS) PG (pT) PGSRSRT	+	++
ptau 187-212 (A201)	402	EPPKSGDRSGYSSPA (pS) PG (pT) PGSRSRT	++	++
ptau 187-212 (A202)	403	EPPKSGDRSGYSSPGAPG (pT) PGSRSRT	+	++
ptau 187-212 (A203)	404	EPPKSGDRSGYSSPG (pS) AG (pT) PGSRSRT	++	++
ptau 187-212 (A204)	405	EPPKSGDRSGYSSPG (pS) PA (pT) PGSRSRT	-/+	+
ptau 187-212 (A205)	406	EPPKSGDRSGYSSPG (pS) PGAPGSRSRT	-/+	-/+
ptau 187-212 (A206)	407	EPPKSGDRSGYSSPG (pS) PG (pT) AGRSRT	-/+	-
ptau 187-212 (A207)	408	EPPKSGDRSGYSSPG (pS) PG (pT) PASRSRT	++	-/+
ptau 187-212 (A208)	409	EPPKSGDRSGYSSPG (pS) PG (pT) PGARSRT	++	++
ptau 187-212 (A209)	410	EPPKSGDRSGYSSPG (pS) PG (pT) PGSASRT	++	-
ptau 187-212	411	EPPKSGDRSGYSSPG (pS) PG (pT) PGSRART	++	++

(A210)				
ptau 187-212 (A211)	412	EPPKSGDRSGYSSPG (pS) PG (pT) PGSRSAT	++	++
ptau 187-212 (A212)	413	EPPKSGDRSGYSSPG (pS) PG (pT) PGSRSRA	++	++

Таблица 23. Результаты аланинового сканирования для СВТАУ-

22.1

Участок (Tau441)	SEQ ID NO	Последовательность пептида (pX) обозначает фосфорилированную аминокислоту	Результаты
ptau 406-429	326	RHLSNVSSSTG (pS) IDMVD (pS) PQLATLA	++
ptau 406-429 (A406)	414	AHLSNVSSSTG (pS) IDMVD (pS) PQLATLA	++
ptau 406-429 (A407)	415	RALSNVSSSTG (pS) IDMVD (pS) PQLATLA	++
ptau 406-429 (A408)	416	RHASNVSSSTG (pS) IDMVD (pS) PQLATLA	++
ptau 406-429 (A409)	417	RHLANVSSSTG (pS) IDMVD (pS) PQLATLA	++
ptau 406-429 (A410)	418	RHLSAVSSSTG (pS) IDMVD (pS) PQLATLA	++
ptau 406-429 (A411)	419	RHLSNASSTG (pS) IDMVD (pS) PQLATLA	++
ptau 406-429 (A412)	420	RHLSNVASTG (pS) IDMVD (pS) PQLATLA	++
ptau 406-429 (A413)	421	RHLSNVSATG (pS) IDMVD (pS) PQLATLA	++
ptau 406-429 (A414)	422	RHLSNVSSAG (pS) IDMVD (pS) PQLATLA	++
ptau 406-429 (A415)	423	RHLSNVSSTA (pS) IDMVD (pS) PQLATLA	++
ptau 406-429 (A416)	424	RHLSNVSSSTGAIDMVD (pS) PQLATLA	++
ptau 406-429 (A417)	425	RHLSNVSSSTG (pS) ADMVD (pS) PQLATLA	++
ptau 406-429 (A418)	426	RHLSNVSSSTG (pS) IAMVD (pS) PQLATLA	++
ptau 406-429	427	RHLSNVSSSTG (pS) IDAVD (pS) PQLATLA	++

(A419)			
ptau 406-429 (A420)	428	RHLSNVSSSTG (pS) IDMAD (pS) PQLATLA	++
ptau 406-429 (A421)	429	RHLSNVSSSTG (pS) IDMVA (pS) PQLATLA	-/+
ptau 406-429 (A422)	430	RHLSNVSSSTG (pS) IDMVDAPQLATLA	-
ptau 406- 429 (A423)	431	RHLSNVSSSTG (pS) IDMVD (pS) AQLATLA	++
ptau 406-429 (A424)	432	RHLSNVSSSTG (pS) IDMVD (pS) PALATLA	++
ptau 406-429 (A425)	433	RHLSNVSSSTG (pS) IDMVD (pS) PQAATLA	++
ptau 406-429 (A427)	434	RHLSNVSSSTG (pS) IDMVD (pS) PQLAALA	++
ptau 406-429 (A428)	435	RHLSNVSSSTG (pS) IDMVD (pS) PQLATAA	++

Таблица 24. Результаты аланинового сканирования для СВТАУ-

24.1

Участок (Tau441)	SEQ ID NO	Последовательность пептида (pX) обозначает фосфорилированную аминокислоту	Результаты
ptau 221-245	328	REPKKVAVVR (pT) PPKSPS (pS) AKSRLQT	++
ptau 221-245 (A222)	436	RAPKKVAVVR (pT) PPKSPS (pS) AKSRLQT	++
ptau 221-245 (A223)	437	REAKKVAVVR (pT) PPKSPS (pS) AKSRLQT	++
ptau 221-245 (A224)	438	REPAKVAVVR (pT) PPKSPS (pS) AKSRLQT	++
ptau 221-245 (A225)	439	REPKA VAVVR (pT) PPKSPS (pS) AKSRLQT	++
ptau 221-245 (A226)	440	REPKKA VVR (pT) PPKSPS (pS) AKSRLQT	++
ptau 221-245 (A228)	441	REPKKVAAVR (pT) PPKSPS (pS) AKSRLQT	++
ptau 221-245 (A229)	442	REPKKVAVAR (pT) PPKSPS (pS) AKSRLQT	++
ptau 221-245 (A230)	443	REPKKVAVVA (pT) PPKSPS (pS) AKSRLQT	++
ptau 221-245 (A231)	444	REPKKVAVVRAPPKSPS (pS) AKSRLQT	++
ptau 221-245 (A232)	445	REPKKVAVVR (pT) APKSPS (pS) AKSRLQT	++
ptau 221-245 (A233)	446	REPKKVAVVR (pT) PAKSPS (pS) AKSRLQT	++
ptau 221-245 (A234)	447	REPKKVAVVR (pT) PPASPS (pS) AKSRLQT	++
ptau 221-245 (A235)	448	REPKKVAVVR (pT) PPKAPS (pS) AKSRLQT	++
ptau 221-245 (A236)	449	REPKKVAVVR (pT) PPKSAS (pS) AKSRLQT	-

ptau 221-245 (A237)	450	REPKKVAVVR (pT) PPKSPA (pS) AKSRLQT	++
ptau 221-245 (A238)	451	REPKKVAVVR (pT) PPKSPSAKSRLQT	++
ptau 221-245 (A240)	452	REPKKVAVVR (pT) PPKSPS (pS) AASRLQT	++
ptau 221-245 (A241)	453	REPKKVAVVR (pT) PPKSPS (pS) AKARLQT	++
ptau 221-245 (A242)	454	REPKKVAVVR (pT) PPKSPS (pS) AKSALQT	++
ptau 221-245 (A243)	455	REPKKVAVVR (pT) PPKSPS (pS) AKSRAQT	++
ptau 221-245 (A244)	456	REPKKVAVVR (pT) PPKSPS (pS) AKSRLAT	++
ptau 221-245 (A245)	457	REPKKVAVVR (pT) PPKSPS (pS) AKSRLQA	++

Таблица 25. Результаты аланинового сканирования для СВТАУ-

27.1

Участок (Tau441)	SEQ ID NO:	Последовательность пептида	Результаты
tau 299-323	458	HVPGGGSVQIVYKPVDLSKVTSKCG	++
tau 299-323 (A299)	459	AVPGGGSVQIVYKPVDLSKVTSKCG	++
tau 299-323 (A300)	460	HAPGGGSVQIVYKPVDLSKVTSKCG	++
tau 299-323 (A301)	461	HVAGGGSVQIVYKPVDLSKVTSKCG	++
tau 299-323 (A302)	462	HVPAGGGSVQIVYKPVDLSKVTSKCG	++
tau 299-323 (A303)	463	HVPGAGSVQIVYKPVDLSKVTSKCG	++
tau 299-323 (A304)	464	HVPGGASVQIVYKPVDLSKVTSKCG	++
tau 299-323 (A305)	465	HVPGGGAVQIVYKPVDLSKVTSKCG	++
tau 299-323 (A306)	466	HVPGGGSAQIVYKPVDLSKVTSKCG	++
tau 299-323 (A307)	467	HVPGGGSVAIVYKPVDLSKVTSKCG	++
tau 299-323 (A308)	468	HVPGGGSVQAVYKPVDLSKVTSKCG	++
tau 299-323 (A309)	469	HVPGGGSVQIAYKPVDLSKVTSKCG	++
tau 299-323 (A310)	470	HVPGGGSVQIVAKPVDLSKVTSKCG	++
tau 299-323 (A311)	471	HVPGGGSVQIVYAPVDLSKVTSKCG	++
tau 299-323 (A312)	472	HVPGGGSVQIVYKAVDLSKVTSKCG	++
tau 299-323 (A313)	473	HVPGGGSVQIVYKPADLSKVTSKCG	++
tau 299-323 (A314)	474	HVPGGGSVQIVYKPVALSKVTSKCG	-/+
tau 299-323 (A315)	475	HVPGGGSVQIVYKPDASKVTSKCG	-
tau 299-323 (A316)	476	HVPGGGSVQIVYKPD LAKVTSKCG	++
tau 299-323 (A317)	477	HVPGGGSVQIVYKPD LSAVTSKCG	-
tau 299-323 (A318)	478	HVPGGGSVQIVYKPD LSKATSKCG	++
tau 299-323 (A319)	479	HVPGGGSVQIVYKPD LSKVASKCG	++
tau 299-323 (A320)	480	HVPGGGSVQIVYKPD LSKVTAKCG	++
tau 299-323 (A321)	481	HVPGGGSVQIVYKPD LSKVTSACG	++

tau 299-323 (A322)	482	HVPGGGSVQIVYKPVDSLKVTSKAG	++
tau 299-323 (A323)	483	HVPGGGSVQIVYKPVDSLKVTSKCA	++

Таблица 26. Результаты аланинового сканирования для СВТАУ-28.1

Участок (Tau441)	SEQ ID NO	Последовательность пептида	Результаты
tau 52-71	382	TEDGSEEPGSETSDAKSTPT	++
tau 52-71 (A52)	484	AEDGSEEPGSETSDAKSTPT	++
tau 52-71 (A53)	485	TADGSEEPGSETSDAKSTPT	++
tau 52-71 (A54)	486	TEAGSEEPGSETSDAKSTPT	++
tau 52-71 (A55)	487	TEDASEEPGSETSDAKSTPT	++
tau 52-71 (A56)	488	TEDGAEEPGSETSDAKSTPT	++
tau 52-71 (A57)	489	TEDGSAEPGSETSDAKSTPT	++
tau 52-71 (A58)	490	TEDGSEAPGSETSDAKSTPT	++
tau 52-71 (A59)	491	TEDGSEEAGSETSDAKSTPT	-/+
tau 52-71 (A60)	492	TEDGSEEPASETSDAKSTPT	++
tau 52-71 (A61)	493	TEDGSEEPGAETSDAKSTPT	++
tau 52-71 (A62)	494	TEDGSEEPGSATSDAKSTPT	-
tau 52-71 (A63)	495	TEDGSEEPGSEASDAKSTPT	-/+
tau 52-71 (A64)	496	TEDGSEEPGSETADAKSTPT	++
tau 52-71 (A65)	497	TEDGSEEPGSETSAAKSTPT	-
tau 52-71 (A67)	498	TEDGSEEPGSETSDAASTPT	-
tau 52-71 (A68)	499	TEDGSEEPGSETSDAKATPT	++
tau 52-71 (A69)	500	TEDGSEEPGSETSDAKSAPT	++
tau 52-71 (A70)	501	TEDGSEEPGSETSDAKSTAT	++
tau 52-71 (A71)	502	TEDGSEEPGSETSDAKSTPA	++

Таблица 27. Результаты аланинового сканирования для СВТАУ-43.1

Участок (Tau441)	SEQ ID NO:	Последовательность пептида	Результаты
tau 299-323	458	HVPGGGSVQIVYKPVDSLKVTSKCG	++
tau 299-323 (A299)	459	AVPGGGSVQIVYKPVDSLKVTSKCG	++
tau 299-323 (A300)	460	HAPGGGSVQIVYKPVDSLKVTSKCG	++
tau 299-323 (A301)	461	HVAGGGSVQIVYKPVDSLKVTSKCG	++
tau 299-323 (A302)	462	HVPAGGSVQIVYKPVDSLKVTSKCG	++
tau 299-323 (A303)	463	HVPGAGSVQIVYKPVDSLKVTSKCG	++
tau 299-323 (A304)	464	HVPGGASVQIVYKPVDSLKVTSKCG	++
tau 299-323 (A305)	465	HVPGGGAVQIVYKPVDSLKVTSKCG	++

tau 299-323 (A306)	466	HVPGGGSQAIVYKPVDLSKVTSKCG	++
tau 299-323 (A307)	467	HVPGGGSVAIVYKPVDLSKVTSKCG	++
tau 299-323 (A308)	468	HVPGGGSVQAVYKPVDLSKVTSKCG	++
tau 299-323 (A309)	469	HVPGGGSVQIAYKPVDLSKVTSKCG	++
tau 299-323 (A310)	470	HVPGGGSVQIVAKPVDLSKVTSKCG	++
tau 299-323 (A311)	471	HVPGGGSVQIVYAPVDLSKVTSKCG	++
tau 299-323 (A312)	472	HVPGGGSVQIVYKAVDLSKVTSKCG	-/+
tau 299-323 (A313)	473	HVPGGGSVQIVYKPADLSKVTSKCG	++
tau 299-323 (A314)	474	HVPGGGSVQIVYKPVALSKVTSKCG	++
tau 299-323 (A315)	475	HVPGGGSVQIVYKPDASKVTSKCG	-
tau 299-323 (A316)	476	HVPGGGSVQIVYKPVDLAKVTSKCG	++
tau 299-323 (A317)	477	HVPGGGSVQIVYKPVDLSAVTSKCG	-
tau 299-323 (A318)	478	HVPGGGSVQIVYKPVDLSKATSKCG	++
tau 299-323 (A319)	479	HVPGGGSVQIVYKPVDLSKVASKCG	++
tau 299-323 (A320)	480	HVPGGGSVQIVYKPVDLSKVTAACKG	++
tau 299-323 (A321)	481	HVPGGGSVQIVYKPVDLSKVTSACKG	++
tau 299-323 (A322)	482	HVPGGGSVQIVYKPVDLSKVTSKAG	++
tau 299-323 (A323)	483	HVPGGGSVQIVYKPVDLSKVTSKCA	++

Таблица 28. Результаты аланинового сканирования для СВТАУ-47.1 и 47.2

Участок (Tau441)	SEQ ID NO	Последовательность пептида	Результаты СВТАУ-47.1	Результаты СВТАУ-47.2
tau 52-71	382	TEDGSEEPGSETSDAKSTPT	++	++
tau 52-71 (A52)	484	AEDGSEEPGSETSDAKSTPT	++	++
tau 52-71 (A53)	485	TADGSEEPGSETSDAKSTPT	++	++
tau 52-71 (A54)	486	TEAGSEEPGSETSDAKSTPT	++	++
tau 52-71 (A55)	487	TEDASEEPGSETSDAKSTPT	++	++
tau 52-71 (A56)	488	TEDGAEEPGSETSDAKSTPT	++	++
tau 52-71 (A57)	489	TEDGSAEPGSETSDAKSTPT	++	++
tau 52-71 (A58)	490	TEDGSEAPGSETSDAKSTPT	++	++
tau 52-71 (A59)	491	TEDGSEEAGSETSDAKSTPT	-	-
tau 52-71 (A60)	492	TEDGSEEPASETSDAKSTPT	++	++
tau 52-71 (A61)	493	TEDGSEEPGAETSDAKSTPT	-/+	++
tau 52-71 (A62)	494	TEDGSEEPGSATSDAKSTPT	-	-
tau 52-71 (A63)	495	TEDGSEEPGSEASDAKSTPT	-	-
tau 52-71 (A64)	496	TEDGSEEPGSETADAKSTPT	++	++
tau 52-71 (A65)	497	TEDGSEEPGSETSAKSTPT	-	-

tau 52-71 (A67)	498	TEDGSEEPGSETSDAASTPT	-	-
tau 52-71 (A68)	499	TEDGSEEPGSETSDAKATPT	++	++
tau 52-71 (A69)	500	TEDGSEEPGSETSDAKSAPT	++	++
tau 52-71 (A70)	501	TEDGSEEPGSETSDAKSTAT	++	++
tau 52-71 (A71)	502	TEDGSEEPGSETSDAKSTPA	++	++

Таблица 29. Результаты аланинового сканирования для СВТАУ-49.1

Участок (Tau441)	SEQ ID NO	Последовательность пептида	Результаты
tau 52-71	382	TEDGSEEPGSETSDAKSTPT	++
tau 52-71 (A52)	484	AEDGSEEPGSETSDAKSTPT	++
tau 52-71 (A53)	485	TADGSEEPGSETSDAKSTPT	++
tau 52-71 (A54)	486	TEAGSEEPGSETSDAKSTPT	++
tau 52-71 (A55)	487	TEDASEEPGSETSDAKSTPT	++
tau 52-71 (A56)	488	TEDGAEEPGSETSDAKSTPT	++
tau 52-71 (A57)	489	TEDGSAEPGSETSDAKSTPT	++
tau 52-71 (A58)	490	TEDGSEAPGSETSDAKSTPT	++
tau 52-71 (A59)	491	TEDGSEEAGSETSDAKSTPT	-
tau 52-71 (A60)	492	TEDGSEEPASETSDAKSTPT	++
tau 52-71 (A61)	493	TEDGSEEPGAETSDAKSTPT	-
tau 52-71 (A62)	494	TEDGSEEPGSATSDAKSTPT	-
tau 52-71 (A63)	495	TEDGSEEPGSEASDAKSTPT	+
tau 52-71 (A64)	496	TEDGSEEPGSETADAKSTPT	+
tau 52-71 (A65)	497	TEDGSEEPGSETSAAKSTPT	-
tau 52-71 (A67)	498	TEDGSEEPGSETSDAASTPT	-
tau 52-71 (A68)	499	TEDGSEEPGSETSDAKATPT	+
tau 52-71 (A69)	500	TEDGSEEPGSETSDAKSAPT	+
tau 52-71 (A70)	501	TEDGSEEPGSETSDAKSTAT	+
tau 52-71 (A71)	502	TEDGSEEPGSETSDAKSTPA	+

Несмотря на то, что СВТАУ-7.1 и СВТАУ-8.1 выделяли с использованием тау-фосфопептида, содержащего эпитоп для АТ8 (т.е. pS202, pT205), оба mAb характеризовались различными требованиями к эпитопу в соответствии с результатами аланинового сканирования (**таблица 22**). В дополнение к S202 и T205, замены в положениях G204 и P206 приводят к ослаблению связывания СВТАУ-7.1. В противоположность этому, замены на аланин в положениях G204, T205, P206 и R209 уменьшали реактивность СВТАУ-8.1 по отношению к пептиду, а замена S202A не имела эффекта. Как и АТ8, оба mAb являются фосфозависимыми, но требуют дополнительных

(нефосфорилированных остатков) для связывания. Результаты аланинового сканирования для СВТАУ-22.1 показали зависимость от фосфорилирования в S422 (**таблица 23**), так как замена в этом положении полностью подавляла связывание. Замена в D421 приводила к ослаблению, но не к полному подавлению связывания. В заключение, результаты аланинового сканирования для СВТАУ-24.1 показали, что P236 является единственным критически важным для связывания остатком (**таблица 24**).

Для картирования критически важных контактных остатков для СВТАУ-27.1 и 43.1 также проводили аланиновое сканирование в пределах участка 299-323 тау-белка (**таблица 25** и **таблица 27** соответственно). Было показано, что критически важными контактными остатками для связывания СВТАУ-27.1 являются D314, L315 и K317. Результаты позволяют предположить, что остатки D314 и K317 могут обеспечивать взаимодействия между эпитопом и остатками CDR в mAb посредством образования солевых мостиков. Хотя СВТАУ-43.1 выделяли с использованием родственного пептида для СВТАУ-27.1, критически важные остатки в соответствии с аланиновым сканированием были разными. В дополнение к L315 и K317, было показано, что пролин в положении 312 является важным контактным остатком для связывания СВТАУ-43.1. Наконец, также проводили аланиновое сканирование для СВТАУ-28.1, а также для СВТАУ-47.1, 47.1 и 49.1 (**таблицы 26, 28, 29**). Как показано в примере 9, mAb СВТАУ 47.1, 47.2, 49.1 по результатам картирования соответствовали тому же пептидному участку, что и СВТАУ-28.1 (т.е. 52-71). Примечательно, что все mAb обладали требованиями к связыванию, идентичными СВТАУ-28.1. Было показано, что критически важными контактными остатками являются P59, S61, E62, T63, D65 и K67. Было обнаружено, что некоторые из этих остатков являются заряженными, что подразумевает важные взаимодействия по типу солевых мостиков между эпитопом и mAb.

ПРИМЕР 11

Иммуногистохимическое исследование

Полагают, что тау-патология инициируется в пределах энторинальной области коры (ЕС) и распространяется вдоль соединительных нейронных путей в гиппокампе перед переходом в

кору. Для определения реактивности выделенных IgG к отложениям патогенного тау-белка вдоль этих нейронных путей ткани гиппокампа получали от 82-летнего здорового мужчины (без AD; Abcam, № по кат. ab4305) и 88-летнего мужчины с болезнью Альцгеймера (AD; Abcam, № по кат. ab4583) (Abcam). Кортикальные ткани получали от 71-летнего здорового (без AD) индивидуума и 71-летнего индивидуума с болезнью Альцгеймера (AD) (Banner Sun Health). В дополнение к AD, существует много неврологических нарушений, которые характеризуются тау-патологией, также известных как таупатии. Для расширения полученных результатов авторы настоящего изобретения тестировали выделенные mAb в тканях, полученных из лобных долей с прогрессирующим надъядерным параличом (PSP) и непроводящим надъядерным параличом (без PSP), полученных соответственно от 73-летнего мужчины и 81-летней женщины (Biocchain). Ткани головного мозга депарафинировали и регидратировали путем промывания дважды в течение 10 мин. в ксилоле (VWR International) с последующим промыванием дважды в течение 3 мин. в 100% этаноле, дважды в течение 3 мин. в 95% этаноле, трижды в течение 3 мин. в 70% этаноле и один раз в течение 30 с. в дистиллированной H₂O с использованием набора для окрашивания микропрепаратов Tissue-Tek® (VWR International). Срезы тканей подвергали демаскированию антигена под действием тепла с использованием цитратного буфера (10 мМ лимонной кислоты, pH 6,0) для обнажения антигенных детерминант. Срезы затем инкубировали с блокирующим буфером [10% нормальной козьей сыворотки (Jackson ImmunoResearch, Inc.), 1% BSA и 0,3% Triton-X100 в PBS)] при RT в течение 1 ч. Избыток воды удаляли, и срезы тканей обводили гидрофобным барьерным карандашом ImmEdge (Vector Labs). Готовили влажную камеру путем покрытия нижней части ванночки для окрашивания H₂O, и срезы затем 3 раза промывали в PBS в течение 5 мин. путем отсасывания. Активность эндогенной пероксидазы гасили в 10% H₂O₂ в течение 30 мин. при RT. После гашения микропрепараты 3 раза промывали в PBS в течение 5 мин. путем отсасывания. Микропрепараты затем блокировали в течение 1 ч. при RT раствором 10% нормальной

козьей сыворотки, 0,3% TritonX-100, 1% BSA в 1X PBS. Первичные антитела метили биотином, используя набор для мечения IgG человека Zenon (Life Technologies) согласно инструкциям производителя. В качестве отрицательного контроля использовали антитело человека, специфичное к RSV. Химеризированный человеческим Fc-участком вариант IgG AT8 использовали в качестве положительного контроля. После мечения первичные антитела разводили по отдельности в блокирующем буфере в концентрациях 5 мкг/мл и 20 мкг/мл. Для экспериментов по конкуренции пептидов 13,3 мкМ родственного пептида (т.е. пептида, используемого для выделения mAb в экспериментах по сортировке) предварительно инкубировали с первичным антителом в течение 30 мин. при RT перед инкубированием со срезами тканей. Срезы тканей инкубировали при RT в течение двух часов со 100 мкл разведенного первичного антитела, меченного биотином, или антитела, за которое конкурируют пептиды. После удаления антитела путем отсасывания проводили вторую фиксацию среза ткани в 4% формальдегиде в PBS, и его инкубировали в течение 15 мин. при RT. Срезы 3 раза промывали в PBS в течение 5 мин. путем отсасывания. Срезы затем инкубировали в течение 30 мин. вместе со стрептавидиновым субстратом реагентом Vectastain ABC (Vector Labs) перед промыванием в PBS. Затем ткани проявляли субстратом DAB (Vector Labs) в присутствии никеля. Срезы затем 2 раза промывали в ddH₂O и оставляли для полного высыхания при RT перед заливкой в 50 мкл стабильной заливочной среды VectaMount (Vector Labs). В заключение, срезы тканей подвергали контрастному окрашиванию гематоксилином (Vector Labs). Иллюстративные изображения получали с помощью прямого микроскопа Olympus BX-41, используя программное обеспечение MetaMorph.

Результаты иммуногистохимического исследования показаны на **фигурах 5a-d**. СВТАУ-7.1 и СВТАУ-8.1 продемонстрировали положительную специфичную иммунореактивность в тканях головного мозга с AD, но не в тканях здорового головного мозга, что позволяет предположить связывание с отложениями патогенного тау-белка, присутствующими в пораженных тканях головного мозга. Эти антитела узнают AT8-положительные клубки из тау-белка и

нейтрофильные нити в подблостях гиппокампа (фиг. 5a; энторинальная область коры) и коре головного мозга (фиг. 5b). Кроме того, в нескольких экспериментах в цитоплазме и отростках нейронов неизменно обнаруживали положительную иммунореактивность. Кроме того, СВТАУ-18.1, 22.1 и 24.1 также тестировали в отношении срезов тканей гиппокампа и кортикальных тканей (фиг. 5a-b). Аналогично СВТАУ-7.1 и СВТАУ-8.1, все mAb вступали в специфичную реакцию с тау-белком в срезах тканей с AD, но не с тау-белком в срезах тканей без AD. Примечательно, что СВТАУ-24.1, не специфичное к фосфорилированному тау-белку, вступает в специфичную реакцию с патологическим тау-белком в срезах тканей с AD, но не с тау-белком в срезах тканей без AD. В заключение, СВТАУ-16.1 и СВТАУ-20.1 проявляют реактивность по отношению к тау-белку в срезах тканей как без AD, так и с AD.

Кроме того, СВТАУ-7.1, 8.1, 16.1, 18.1, 20.1, 22.1 и 24.1 тестировали в срезах кортикальных тканей, соответствующих прогрессирующему надъядерному параличу (фиг. 5c). В отличие от AT8, СВТАУ-7.1 и СВТАУ-8.1 не смогли обнаружить клубки из тау-белка в головном мозге человека с PSP, что позволяет предположить, что эпитоп для обоих mAb отсутствует при PSP. СВТАУ-16.1 и СВТАУ-20.1 демонстрировали положительную иммунореактивность по отношению к тау-белку в кортикальных срезах головного мозга без PSP и с PSP, что позволяет предположить связывание как с нормальными формами тау-белка, так и с патогенными формами тау-белка. В срезах головного мозга без AD эти антитела продемонстрировали положительное иммуноокрашивание тау-белка в цитоплазме и отростках нейронов (фиг. 5a и 5b), при этом оба mAb обнаруживали клубки и нейтрофильные нити в срезах головного мозга с AD аналогично AT8. Аналогичную AT8 иммунореактивность по отношению к клубкам из тау-белка также обнаружили в срезах тканей головного мозга с PSP, что позволяет предположить, что как СВТАУ-16.1, так и СВТАУ-20.1 узнают типичные формы патогенного тау-белка при других таупатиях, отличных от AD. Кроме того, СВТАУ-22.1 и СВТАУ-24.1 демонстрировали иммунореактивность исключительно в тканях головного мозга с AD при положительной иммунореактивности

к клубкам и нейтрофильным нитям. СВТАУ-18.1 демонстрировало слабую иммунореактивность в тканях головного мозга без AD, но вступало в более интенсивную реакцию в образцах тканей с AD. СВТАУ-18.1, СВТАУ-22.1 и СВТАУ-24.1 также обладали положительной реактивностью по отношению к клубкам из тау-белка в срезах тканей головного мозга с PSP (**фиг. 5с**).

СВТАУ-27.1 и СВТАУ-28.1 демонстрировали селективное иммуноокрашивание в срезах тканей головного мозга без AD с диффузным иммуноокрашиванием в цитоплазме и отростках нейронов. Примечательно, что оба антитела не смогли продемонстрировать иммунореактивность в срезах тканей с AD (как в тканях гиппокампа, так и в кортикальных тканях), определяя новый эпитоп, который утрачивается в ходе прогрессирования заболевания. В отличие от большинства mAb человека к тау-белку, идентифицированных авторами настоящего изобретения, СВТАУ-27.1 и СВТАУ-28.1 выделяли путем скрининга образцов доноров с использованием набора нефосфорилированных пептидов, охватывающих весь участок tau441 человека. Эти антитела не требуют фосфорилирования для связывания (**фиг. 1**) и, как показано на **фиг. 2**, не вступают в реакцию с PHF, что выявляется в ходе ELISA. Поэтому наблюдаемый для этих двух mAb диффузный характер иммуноокрашивания был ожидаемым. Кроме того, СВТАУ-43.1, которое изначально выделили с использованием родственного пептида для СВТАУ-27.1, тестировали в отношении срезов кортикальной ткани. СВТАУ-43.1 вступало в реакцию аналогично СВТАУ-27.1, окрашивая тау-белок в срезах тканей без AD, но не тау-белок в срезах тканей с AD. Аналогичным образом, СВТАУ-46.1, 47.2 (тестировали только один вариант), и 49.1, которые выделяли с использованием родственного пептида для СВТАУ-28.1, вступали в специфичную реакцию с тау-белком в срезах тканей без AD, но не в срезах тканей с AD (**фиг. 5d**). Интересно отметить, что все эти mAb имеют общие последовательности зародышевого типа генов тяжелой и легкой цепей (т.е. VH5-51 и VK4-1), связываются с одними и теми же участками в тау-белке и, как показано на **фиг. 5d**, обладают аналогичными иммуногистохимическими свойствами.

Результаты иммуногистохимического исследования,

представленные в данном документе для СВТАУ-7.1, 8.1, 18.1, 22.1, 24.1, 27.1 и 28.1, были подтверждены по нескольким участкам образцов головного мозга и тканей, соответствующих нескольким индивидуумам без AD и с AD. Иммунореактивность mAb СВТАУ 43.1, 46.1, 47.2 и 49.1 была в свое время подтверждена при использовании того же образца ткани и еще не была подтверждена на образцах, соответствующих другим индивидуумам с AD и без AD.

ПРИМЕР 12

ИНС с дефосфорилированием

Учитывая, что результаты ИНС для СВТАУ-28.1 продемонстрировали иммунореактивность по отношению к тау-белку в срезах тканей без AD, но не к тау-белку в срезах тканей с AD, авторы настоящего изобретения выдвинули гипотезу, что утрата этого эпитопа в ходе прогрессирования заболевания была результатом модификации (модификаций) (т.е. фосфорилирования). Для тестирования этой гипотезы срезы тканей головного мозга человека дефосфорилировали перед оцениванием иммунореактивности СВТАУ-28.1. Залитые в парафин срезы тканей головного мозга человека (Abscam, № по кат. ab4305, от 54-летнего мужчины без клинических симптомов в сравнении с Abscam, № по кат. ab4583, от 93-летней женщины латиноамериканского происхождения с болезнью Альцгеймера) депарафинировали и регидратировали путем промывания дважды в течение 10 мин. в ксилоле (VWR International) с последующим промыванием дважды в течение 3 минут в 100% этаноле, дважды в течение 3 мин. в 95% этаноле, трижды в течение 3 мин. в 70% этаноле и один раз в течение 30 с. в дистиллированной H₂O с использованием набора для окрашивания микропрепаратов Tissue-Tek® (VWR International). Чтобы свести к минимуму неспецифичное связывание антитела, тканям при промываниях никогда не позволяли высохнуть. Срезы тканей подвергали демаскированию антигена под действием тепла с использованием цитратного буфера (лимонная кислота, pH 6,0) для обнажения антигенных детерминант. Избыток воды удаляли, и срезы тканей обводили гидрофобным барьерным карандашом ImmEdge (Vector Labs). Готовили влажную камеру путем покрытия нижней части ванночки для окрашивания H₂O, и срезы затем

3 раза промывали в PBS в течение 5 мин. путем отсасывания. Активность эндогенной пероксидазы гасили в H_2O_2 в течение 15 минут при RT. После гашения микропрепараты 3 раза промывали в PBS в течение 5 мин. путем отсасывания. Срезы после этого обрабатывали 130 единицами/мл кишечной щелочной фосфатазы теленка (CIAP) в течение 2,5 ч. при 32°C. Микропрепараты затем блокировали в течение 1 ч. при RT раствором 10% нормальной козьей сыворотки, 0,3% TritonX-100, 1% BSA в 1X PBS. Муринизированное антитело CBTAU-28.1 (муринизированный Fc-участок) и контрольные mAb AT8 и изотипический контроль (mAb 4.1 к RSV) инкубировали в течение ночи на срезах гиппокампа в конечной концентрации 1 мкг/мл. Срезы промывали и инкубировали с антителом, специфичным к Fcγ-фрагменту иммуноглобулина мыши, в течение 2 ч. при комнатной температуре. Образцы проявляли раствором субстрата пероксидазы DAB в присутствии никеля. Образцы подвергали контрастному окрашиванию гематоксилином (Vector Labs). Иллюстративные изображения получали с помощью прямого микроскопа Olympus BX-41, используя программное обеспечение MetaMorph.

Результаты показаны на **фигуре 6а и b**. Как и ожидалось, CBTAU-28.1 вступает в реакцию с тау-белком, присутствующем в срезах тканей гиппокампа без AD, но не вступает в реакцию с тау-белком в срезах тканей с AD. В противоположность этому, контрольное mAb AT8 не вступает в реакцию с тау-белком в срезах без AD, но однозначно вступает в реакцию с отложениями патогенного тау-белка, присутствующими в срезах тканей с AD (**фиг. 6а**). Однако, предварительная обработка срезов тканей с AD фосфатазой восстанавливает реактивность CBTAU-28.1, позволяя ему окрашивать отложения патогенного тау-белка, присутствующие в этих срезах. Как и ожидалось, реактивность AT8 при предварительной обработке срезов тканей с AD фосфатазой снижалась (**фиг. 6b**).

ПРИМЕР 13

ELISA с дефосфорилированием

Для подтверждения результатов из примера 12

дефосфорилированные парные спиральные филаменты тестировали на реактивность по отношению к СВТАУ-28.1 посредством ELISA. 96-луночные планшеты для связывания с половинным объемом лунок (Costar) покрывали 50 мкл антигена в TBS (2 мкг/мл бычьего актина и антитела козы к F(ab)₂-фрагменту человека, очищенного аффинной хроматографией, и 1 мкг/мл аффинно очищенных парных спиральных филаментов iPHF, подвергнутых и не подвергнутых предварительной обработке кишечной фосфатазой теленка CIP). iPHF, обработанный фосфатазой, получали следующим образом. Образцы iPHF ресуспендировали в 1X буфере NEB 4 (50 mM ацетата калия, 20 mM Tris-ацетата, 10 mM ацетата магния и 1 mM DTT) в конечной концентрации 0,05 мкг/мл. Добавляли одну единицу CIP на мкг iPHF (CIP, NEB, № по кат. M0290S). Образцы iPHF инкубировали с CIP в течение 90 мин. при 37°C перед покрыванием планшетов для связывания для ELISA. После связывания антигена в течение ночи планшеты промывали в TBS-T и затем блокировали 150 мкл TBS с 2,5% BSA в течение 2 ч. при RT. Очищенные контрольные IgG и IgG к тау-белку СВТАУ-28.1 титровали в 5-кратных разведениях, начиная с 25 мкг/мл в TBS/0,25% BSA, и инкубировали в течение 1,5 ч. Планшеты промывали 4 раза в TBS-T, и добавляли вторичное антитело (антитело к Fab человека, конъюгированное с HRP, Jackson ImmunoResearch, № по кат. 109-036-097) и инкубировали при RT в течение 45 мин. После инкубирования планшеты промывали 4 раза в TBS-T и проявляли субстратом пероксидазы для микролунок SureBlue Reserve TMB (KPL) в течение примерно 2 мин. Реакцию немедленно останавливали посредством добавления останавливающего раствора TMB (KPL), и измеряли поглощение при 450 нм, используя планшет-ридер для ELISA. Для каждой экспериментальной точки использовали три повторности.

Результаты показаны на **фигуре 7**. Как раньше было показано в примере 7, СВТАУ-28.1, в отличие от AT8, вступает в слабую реакцию с iPHF, что выявляется в ходе ELISA. Однако, дефосфорилирование iPHF с помощью CIP восстанавливает реактивность СВТАУ-28.1 по отношению к образцам филаментов. Как и ожидалось, реактивность контрольного mAb AT8 по отношению к

фосфо-тау-белку устраняется после дефосфорилирования iPHF с помощью CIP.

ПРИМЕР 14

Реактивность СВТАУ-27.1, 28.1, 43.1, 47.1, 47.2 и 49.1 по отношению к фосфопептидам

Результаты иммуногистохимического исследования для СВТАУ-27.1 (а также СВТАУ-43.1) и СВТАУ-28.1 (а также СВТАУ-46.1, 47.2, 49.1) позволяют предположить, что эти mAb вступают в реакцию с эпитопом на тау-белке, который присутствует в срезах нормальных тканей без AD, но утрачивается или маскируется в ходе формирования заболевания (**фигура 5**). Авторы настоящего изобретения выдвинули гипотезу, что это было обусловлено явлением фосфорилирования в пределах участка, которое приводит к маскировке эпитопа (эпитопов). Эксперименты, освещенные в примерах 12 и 13, показали, что это действительно было справедливым для 28.1. Таким образом, авторы настоящего изобретения желали конкретно определить сайт(сайты), которые могут быть потенциально намечены для фосфорилирования и обуславливать утрату реактивности СВТАУ-28.1. Поскольку 47.1, 47.2 и 49.1 связываются с тем же участком на тау-белке, что и СВТАУ-28.1 (т.е. 52-71), авторы настоящего изобретения решили протестировать также и эти mAb в данных экспериментах. Кроме того, авторы настоящего изобретения также произвели те же действия для СВТАУ-43.1 и СВТАУ-27.1, поскольку они ведут себя аналогично СВТАУ-28.1, что выявляется в ходе ИНС.

Тау-пептиды с одинарным и двойным фосфорилированием были предназначены для охвата всех потенциальных сайтов фосфорилирования в участках 52-71 и 299-323 (участках связывания для СВТАУ-28.1 и СВТАУ-27.1 соответственно). mAb СВТАУ-27.1 и СВТАУ-43.1 тестировали в отношении пептидов, перечисленных в **таблице 30 и 32**. 96-луночные планшеты для ELISA, покрытые стрептавидином (Pierce), покрывали фосфорилированными тау-пептидами, как подробно описано в примере 9. Очищенные IgG к тау-белку разводили до 5 мкг/мл в TBS, содержащем 0,25% BSA, и титровали в 5-кратных разведениях. Контрольное антитело и вторичные антитела использовали, как подробно описано в примере

9. Реактивность антител при 1 мкг/мл определяли посредством ELISA и оценивали как отсутствие связывания (-), слабую (-/+), среднюю (+) или сильную (++). (-) для среднего значения двух показателей O.D. при 450 нм < 0,3; (-/+) для > 0,5 и < 1,0; (+) для > 1,0 и < 1,5; (++) для > 1,5. Результаты для каждого антитела показаны в **таблицах 30-34 и на фигуре 8.**

Таблица 30. СВТАУ-27.1: Пептиды для определения реактивности в ходе ELISA

Пептид	SEQ ID NO.		Результат
tau 299-369	331	HVPGGGSVQIVYKPVDSLKVTSKCGSLGNIH HKPGGGQVEVKSEKLDKDRVQSKIGSLDNI THVPGGGNK	++
tau 299-323	458	HVPGGGSVQIVYKPVDSLKVTSKCG	++
ptau 299-323 p305	503	HVPGGG (pS) VQIVYKPVDSLKVTSKCG	++
ptau 299-323 p310	504	HVPGGGSVQIV (pY) KPVDSLKVTSKCG	++
ptau 299-323 p316	505	HVPGGGSVQIVYKPVDL (pS) KVTSKCG	-
ptau 299-323 p319	506	HVPGGGSVQIVYKPVDSLKV (pT) SKCG	++
ptau 299-323 p320	507	HVPGGGSVQIVYKPVDSLKV (pS) KCG	++
ptau 299-323 p305, 310	508	HVPGGG (pS) VQIV (pY) KPVDSLKVTSKCG	++
ptau 299-323 p305, 316	509	HVPGGG (pS) VQIVYKPVDL (pS) KVTSKCG	-
ptau 299-323 p305, 320	510	HVPGGG (pS) VQIVYKPVDSLKV (pT) SKCG	++
ptau 299-323 p305, 321	511	HVPGGG (pS) VQIVYKPVDSLKV (pS) KCG	++
ptau 299-323 p310, 316	512	HVPGGGSVQIV (pY) KPVDL (pS) KVTSKCG	-
ptau 299-323 p310, 320	513	HVPGGGSVQIV (pY) KPVDSLKV (pT) SKCG	++
ptau 299-323 p310, 321	514	HVPGGGSVQIV (pY) KPVDSLKV (pS) KCG	++
ptau 299-323 p316, 320	515	HVPGGGSVQIVYKPVDL (pS) KV (pT) SKCG	-
ptau 299-323 p316, 321	516	HVPGGGSVQIVYKPVDL (pS) KVT (pS) KCG	-
ptau 299-323 p320, 321	517	HVPGGGSVQIVYKPVDSLKV (pT) (pS) KCG	-/+

Таблица 31. СВТАУ-28.1: пептиды для определения реактивности в ходе ELISA

Пептид	SEQ ID NO.		Результат
tau 42-103	325	GLKESPLQTPTEDEGSEEPGSETSDAKSTPT AEDVTAPLIVDEGAPGKQAAAQPH EIPGTTA	++
tau 48-71	518	LQTPTEDEGSEEPGSETSDAKSTPT	++
ptau 48-71 (p71)	519	LQTPTEDEGSEEPGSETSDAKSTP (pT)	++
ptau 48-71 (p63)	520	LQTPTEDEGSEEPGSE (pT) SDAKSTPT	-
ptau 48-71 (p61)	521	LQTPTEDEGSEEPG (pS) ETSDAKSTPT	-

ptau 48-71 (p56)	522	LQTPTEDG (pS) EEPGSETSDAKSTPT	++
ptau 48-71 (p52)	523	LQTP (pT) EDGSEEPGSETSDAKSTPT	++
ptau 48-71 (p68)	524	LQTPTEDGSEEPGSETSDAK (pS) TPT	++
ptau 48-71 (p69)	525	LQTPTEDGSEEPGSETSDAKS (pT) PT	++
ptau 48-71 (p64)	526	LQTPTEDGSEEPGSET (pS) DAKSTPT	++
ptau 48-71 (p61,p64)	527	LQTPTEDGSEEPG (pS) ET (pS) DAKSTPT	-
ptau 48-71 (p61,p63)	528	LQTPTEDGSEEPG (pS) E (pT) SDAKSTPT	-
ptau 48-71 (p63,p64)	529	LQTPTEDGSEEPGSE (pT) (pS) DAKSTPT	-

Таблица 32. СВТАУ-43.1: пептиды для определения реактивности в ходе ELISA

Пептид	SEQ ID NO.		Результат
tau 299-369	331	HVPGGGSVQIVYKPVDSLKVTSKCGSLGNIH HKPGGGQVEVKSEKLDFKDRVQSKIGSLDNI THVPGGGNK	++
tau 299-323	458	HVPGGGSVQIVYKPVDSLKVTSKCG	++
ptau 299-323 p305	503	HVPGGG (pS) VQIVYKPVDSLKVTSKCG	++
ptau 299-323 p310	504	HVPGGGSVQIV (pY) KPVDSLKVTSKCG	++
ptau 299-323 p316	505	HVPGGGSVQIVYKPVDL (pS) KVTSKCG	-
ptau 299-323 p319	506	HVPGGGSVQIVYKPVDSLKV (pT) SKCG	++
ptau 299-323 p320	507	HVPGGGSVQIVYKPVDSLKVT (pS) KCG	++
ptau 299-323 p305, 310	508	HVPGGG (pS) VQIV (pY) KPVDSLKVTSKCG	++
ptau 299-323 p305, 316	509	HVPGGG (pS) VQIVYKPVDL (pS) KVTSKCG	-
ptau 299-323 p305, 320	510	HVPGGG (pS) VQIVYKPVDSLKV (pT) SKCG	++
ptau 299-323 p305, 321	511	HVPGGG (pS) VQIVYKPVDSLKVT (pS) KCG	++
ptau 299-323 p310, 316	512	HVPGGGSVQIV (pY) KPVDL (pS) KVTSKCG	-
ptau 299-323 p310, 320	513	HVPGGGSVQIV (pY) KPVDSLKV (pT) SKCG	++
ptau 299-323 p310, 321	514	HVPGGGSVQIV (pY) KPVDSLKVT (pS) KCG	++
ptau 299-323 p316, 320	515	HVPGGGSVQIVYKPVDL (pS) KV (pT) SKCG	-/+
ptau 299-323 p316, 321	516	HVPGGGSVQIVYKPVDL (pS) KVT (pS) KCG	-
ptau 299-323 p320,	517	HVPGGGSVQIVYKPVDSLKV (pT) (pS) KCG	++

321			
-----	--	--	--

Таблица 33. CBTAU-47.1 и CBTAU-47.2: пептиды для определения реактивности в ходе ELISA

Пептид	SEQ ID NO.		Результат для CBTAU-47.1	Результат для CBTAU-47.2
tau 42-103	325	GLKESPLQTPTEDGSEEPGSET SDAKSTPTAEDVTAPLVDEGAP GKQAAAQPHTIPEGTTA	++	++
tau 48-71	518	LQTPTEDGSEEPGSETSDAKST PT	++	++
ptau 48-71 (p71)	519	LQTPTEDGSEEPGSETSDAKST P (pT)	++	++
ptau 48-71 (p63)	520	LQTPTEDGSEEPGSE (pT) SDA KSTPT	-	-
ptau 48-71 (p61)	521	LQTPTEDGSEEPG (pS) ETSDA KSTPT	-	-
ptau 48-71 (p56)	522	LQTPTEDG (pS) EEPGSETSDA KSTPT	++	++
ptau 48-71 (p52)	523	LQTP (pT) EDGSEEPGSETSDA KSTPT	++	++
ptau 48-71 (p68)	524	LQTPTEDGSEEPGSETSDAK (p S) TPT	++	++
ptau 48-71 (p69)	525	LQTPTEDGSEEPGSETSDAKS (p T) PT	++	++
ptau 48-71 (Ser64)	526	LQTPTEDGSEEPGSET (pS) DA KSTPT	++	++
ptau 48-71 (p61, Ser64)	527	LQTPTEDGSEEPG (pS) ET (pS) DAKSTPT	-	-
ptau 48-71 (p61, p63)	528	LQTPTEDGSEEPG (pS) E (pT) SDAKSTPT	-	-
ptau 48-71 (p63, p64)	529	LQTPTEDGSEEPGSE (pT) (pS) DAKSTPT	-	-

Таблица 34. CBTAU-49.1: пептиды для определения реактивности в ходе ELISA

Пептид	SEQ ID NO.		Результат
tau 42-103	325	GLKESPLQTPTEDGSEEPGSETSDAKSTPTA EDVTAPLVDEGAPGKQAAAQPHT EIPEGTTA	++
tau 48-71	518	LQTPTEDGSEEPGSETSDAKSTPT	++
ptau 48-71 (p71)	519	LQTPTEDGSEEPGSETSDAKSTP (pT)	++

ptau 48-71 (p63)	520	LQTPTEGSEEPGSE (pT) SDAKSTPT	-
ptau 48-71 (p61)	521	LQTPTEGSEEPG (pS) ETSDAKSTPT	-
ptau 48-71 (p56)	522	LQTPTEG (pS) EEPGSETSDAKSTPT	++
ptau 48-71 (p52)	523	LQTP (pT) EDGSEEPGSETSDAKSTPT	++
ptau 48-71 (p68)	524	LQTPTEGSEEPGSETSDAK (pS) TPT	++
ptau 48-71 (p69)	525	LQTPTEGSEEPGSETSDAKS (pT) PT	-/+
ptau 48-71 (Ser64)	526	LQTPTEGSEEPGSET (pS) DAKSTPT	++
ptau 48-71 (p61, Ser64)	527	LQTPTEGSEEPG (pS) ET (pS) DAKSTPT	-
ptau 48-71 (p61, p63)	528	LQTPTEGSEEPG (pS) E (pT) SDAKSTPT	-
ptau 48-71 (p63, p64)	529	LQTPTEGSEEPGSE (pT) (pS) DAKSTPT	-

Результаты для СВТАУ-27.1 и СВТАУ-43.1 демонстрируют, что фосфорилирование по S316 является достаточным для полного подавления реактивности (**таблица 30** и **таблица 32**). Это позволяет предположить, что утрата реактивности по отношению к тау-белку в срезах тканей с AD (пример 11) может быть результатом фосфорилирования по S316, явления, которое может происходить на ранней стадии течения заболевания. Для СВТАУ-28.1, 47.1, 47.2, 49.1 фосфорилирование по S61 либо T63 является достаточным для полного подавления реактивности. В совокупности результаты для СВТАУ-28.1, 47.1, 47.2 и 49.1 позволяют предположить, что фосфорилирование по S61 и/или T63 является механизмом, который обуславливает утрату этого эпитопа в ходе течения заболевания.

ПРИМЕР 15

Образование химерных mAb мыши/человека и изотипов mAb человека к тау-белку

Для тестирования эффективности mAb человека к тау-белку в мышинной модели таупатии образовывали химерные антитела мыши/человека посредством замены Fc-участка человека на Fc IgG1 мыши. Вкратце, CH1-участок IgG1 человека амплифицировали из вектора pCB-IgG, используя праймеры прямой Step1NMchim и обратный Step1NMchim (**таблица 35**), с образованием фрагмента размером 0,95 т.п.о., содержащего сайт 5'-XhoI (фрагмента 1). CH2- и CH3-домены (Fc-участок) IgG1 мыши амплифицировали из синтезированной генетической конструкции, используя праймеры прямой Step2NMchim и обратный Step2NMchim (**таблица 30**), с образованием фрагмента размером 0,82 т.п.о. (фрагмента 2). Третий фрагмент (фрагмент 3), который включает в себя сайт 3'-

DraIII, образовывали путем амплификации поли-А-участка вектора pCB-IgG, используя праймеры прямой Step3NMchim и обратный Step3NMchim (таблица 30). Эти три фрагмента соединяли в одну кассету посредством ПЦР с перекрывающимися праймерами с образованием перекрывающегося фрагмента размером 2,3 т.п.о, содержащего CH1 человека, за которым расположены CH2-CH3-домены мыши. Перекрывающийся фрагмент затем клонировали с помощью сайтов XhoI и DraIII в вектор pCB-IgG CBTAU-7.1 с образованием химерного CBTAU-7.1 мыши/человека, содержащего переменный, CH1-, шарнирный и C κ -участки человека, за которыми расположены CH2 и CH3-участки мыши. Химерные CBTAU-22.1, 24.1, 27.1, 28.1, 47.1, 47.2, 46.1, 49.1 и 43.1 затем образовывали путем расщепления химерной конструкции CBTAU-7.1 и конструкций pCB-IgG CBTAU mAb человека с помощью XhoI и XbaI, и соответствующие фрагменты субклонировали. Нуклеотидные последовательности для всех конструкций проверяли согласно стандартным методикам, известным специалистам в данной области. Химерные антитела затем экспрессировали и очищали, как подробно описано в примере 5, используя белок G на агарозе вместо белка A.

Таблица 35. ПРАЙМЕРЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ХИМЕРНЫХ ФОРМ МЫШИ/ЧЕЛОВЕКА

ID праймера ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ДНК (5'-3') SEQ ID NO:

Прямой Step1NMchim TCTCCGCCGGTGAGTCTCGAGGC 530

Обратный Step1NMchim TGTCCCTGGATGCAGGCTACTCTAGG 531

Прямой Step2NMchim AGAGTAGCCTGCATCCAGGGACAG 532

Обратный Step2NMchim TCTAGATCATTTACCAGGAGAGTGGGAGAG 533

Прямой Step3NMchim TCTCCTGGTAAATGATCTAGAGTTTAAACCGCTG 534

Обратный Step3NMchim ATGGCCCACTACGTGAACCATCACC 535

ПРИМЕР 16.

Получение изотипов IgG2, 3 и 4

Как упоминалось в примере 3, все mAb CBTAU клонировали и экспрессировали в виде химерного IgG1 человека независимо от их изначального изотипа. Для образования дополнительных вариантов изотипов человека (т.е. IgG2/3/4) участки CH1-CH3, соответствующие каждому изотипу IgG человека, амплифицировали

посредством ПЦР из синтезированной генетической конструкции, содержащей соответствующие последовательности константного участка, шарнирного участка и интрона. ПЦР-ампликоны содержали сайты 5'-XhoI и 3'-DraIII, используемые для субклонирования фрагментов в соответствующую конструкцию антитела pCB-IgG CBTAU. Таким образом, для каждого mAb к тау-белку образовывали варианты изотипов IgG2, 3 и 4 человека.

ПРИМЕР 17

Образование вариантов химерных моноклональных антител к тау-белку со сниженным риском и сконструированным Fc

Вариабельные участки тяжелой и легкой цепи (VH и VL) для каждого клона антитела к тау-белку, выделенного в примере 3, анализировали на наличие свободных цистеиновых остатков и потенциальных сайтов посттрансляционных модификаций, включающих сайты гликозилирования, дезамидирования и оксидирования. Для изменения этих сайтов использовали аминокислотные мутации, состоящие из структурно консервативных замен и/или замен в последовательностях зародышевого типа. Неконсервативные цистеиновые остатки в вариабельных участках подвергали мутации по типу замены на серин. Для сайтов гликозилирования использовали несколько мутаций, включая замену аспарагина на консервативный глутамин или мутации в последовательностях зародышевого типа. Модификации в сайтах дезамидирования включали замену аспарагиновой кислоты на аспарагин и серина или аланина на глицин. Сайты потенциального оксидирования не подвергали модификации. Для повышения аффинности связывания с FcRn и увеличения таким образом периода полужизни mAb IgG1 *in vivo* создавали несколько мутаций, расположенных на границе между CH2 и CH3-участком. Эти мутации включали M252Y/S254T/T256E в комбинации с H433K/N434F (Vaccaro C. et al., 2005) или T250Q/M428L (Hinton PR. et al., 2004), которые, как было показано, усиливают связывание IgG1 с FcRn. Все замены создавали путем сайт-направленного мутагенеза согласно инструкциям производителя (QuickChange II, Agilent Technologies, № по кат. 200521). Нуклеотидные последовательности для всех конструкций проверяли согласно стандартным методикам, известным специалистам в данной области техники.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Круцелл Холланд Би.Ви.

<120> Антитела и антигенсвязывающие фрагменты, которые специфично связываются с белком тау, ассоциированным с микротрубочками

<130> 0239 WO 00 ORD

<160> 535

<170> PatentIn версия 3.5

<210> 1

<211> 441

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly
1 5 10 15

Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His
20 25 30

Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Glu Ser Pro Leu
35 40 45

Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser
50 55 60

Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr Ala Glu Asp Val Thr Ala Pro Leu Val
65 70 75 80

Asp Glu Gly Ala Pro Gly Lys Gln Ala Ala Ala Gln Pro His Thr Glu
85 90 95

Ile Pro Glu Gly Thr Thr Ala Glu Glu Ala Gly Ile Gly Asp Thr Pro
100 105 110

Ser Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Ala Arg Met Val
115 120 125

Ser Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp Asp Lys Lys Ala Lys Gly
130 135 140

Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala Ala Pro Pro
145 150 155 160

Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg Ile Pro Ala Lys Thr Pro
165 170 175

Pro	Ala	Pro	Lys	Thr	Pro	Pro	Ser	Ser	Gly	Glu	Pro	Pro	Lys	Ser	Gly	180	185	190
Asp	Arg	Ser	Gly	Tyr	Ser	Ser	Pro	Gly	Ser	Pro	Gly	Thr	Pro	Gly	Ser	195	200	205
Arg	Ser	Arg	Thr	Pro	Ser	Leu	Pro	Thr	Pro	Pro	Thr	Arg	Glu	Pro	Lys	210	215	220
Lys	Val	Ala	Val	Val	Arg	Thr	Pro	Pro	Lys	Ser	Pro	Ser	Ser	Ala	Lys	225	230	235
Ser	Arg	Leu	Gln	Thr	Ala	Pro	Val	Pro	Met	Pro	Asp	Leu	Lys	Asn	Val	245	250	255
Lys	Ser	Lys	Ile	Gly	Ser	Thr	Glu	Asn	Leu	Lys	His	Gln	Pro	Gly	Gly	260	265	270
Gly	Lys	Val	Gln	Ile	Ile	Asn	Lys	Lys	Leu	Asp	Leu	Ser	Asn	Val	Gln	275	280	285
Ser	Lys	Cys	Gly	Ser	Lys	Asp	Asn	Ile	Lys	His	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	290	295	300
Ser	Val	Gln	Ile	Val	Tyr	Lys	Pro	Val	Asp	Leu	Ser	Lys	Val	Thr	Ser	305	310	315
Lys	Cys	Gly	Ser	Leu	Gly	Asn	Ile	His	His	Lys	Pro	Gly	Gly	Gly	Gln	325	330	335
Val	Glu	Val	Lys	Ser	Glu	Lys	Leu	Asp	Phe	Lys	Asp	Arg	Val	Gln	Ser	340	345	350
Lys	Ile	Gly	Ser	Leu	Asp	Asn	Ile	Thr	His	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Asn	355	360	365
Lys	Lys	Ile	Glu	Thr	His	Lys	Leu	Thr	Phe	Arg	Glu	Asn	Ala	Lys	Ala	370	375	380
Lys	Thr	Asp	His	Gly	Ala	Glu	Ile	Val	Tyr	Lys	Ser	Pro	Val	Val	Ser	385	390	395
Gly	Asp	Thr	Ser	Pro	Arg	His	Leu	Ser	Asn	Val	Ser	Ser	Thr	Gly	Ser	405	410	415
Ile	Asp	Met	Val	Asp	Ser	Pro	Gln	Leu	Ala	Thr	Leu	Ala	Asp	Glu	Val	420	425	430

Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
435 440

<210> 2
<211> 410
<212> БЕЖОК
<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly
1 5 10 15

Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His
20 25 30

Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Glu Ser Pro Leu
35 40 45

Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser
50 55 60

Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr Ala Glu Asp Val Thr Ala Pro Leu Val
65 70 75 80

Asp Glu Gly Ala Pro Gly Lys Gln Ala Ala Ala Gln Pro His Thr Glu
85 90 95

Ile Pro Glu Gly Thr Thr Ala Glu Glu Ala Gly Ile Gly Asp Thr Pro
100 105 110

Ser Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Ala Arg Met Val
115 120 125

Ser Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp Asp Lys Lys Ala Lys Gly
130 135 140

Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala Ala Pro Pro
145 150 155 160

Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg Ile Pro Ala Lys Thr Pro
165 170 175

Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly
180 185 190

Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser
195 200 205

Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg Glu Pro Lys

210

215

220

Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser Ala Lys
 225 230 235 240

Ser Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys Asn Val
 245 250 255

Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly
 260 265 270

Gly Lys Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val Thr
 275 280 285

Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly Gly
 290 295 300

Gln Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp Arg Val Gln
 305 310 315 320

Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly Gly
 325 330 335

Asn Lys Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu Asn Ala Lys
 340 345 350

Ala Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val
 355 360 365

Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly
 370 375 380

Ser Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp Glu
 385 390 395 400

Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
 405 410

<210> 3

<211> 412

<212> BEJOK

<213> Homo sapiens

<400> 3

Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly
 1 5 10 15

Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His
 20 25 30

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

Val Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly
290 295 300

Gly Gly Gln Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp Arg
305 310 315 320

Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly
325 330 335

Gly Gly Asn Lys Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu Asn
340 345 350

Ala Lys Ala Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro
355 360 365

Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser
370 375 380

Thr Gly Ser Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala
385 390 395 400

Asp Glu Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
405 410

<210> 4
<211> 383
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 4

Thr Ala Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His
1 5 10 15

Ala Gly Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr
20 25 30

Met His Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Glu Ser
35 40 45

Pro Leu Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu
50 55 60

Thr Ser Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr Ala Glu Ala Glu Glu Ala Gly
65 70 75 80

Ile Gly Asp Thr Pro Ser Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val Thr
85 90 95

Gln Ala Arg Met Val Ser Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp Asp
100 105 110

Lys Lys Ala Lys Gly Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg
115 120 125

Gly Ala Ala Pro Pro Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg Ile
130 135 140

Pro Ala Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu
145 150 155 160

Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro
165 170 175

Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro
180 185 190

Thr Arg Glu Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser
195 200 205

Pro Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro
210 215 220

Asp Leu Lys Asn Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys
225 230 235 240

His Gln Pro Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp
245 250 255

Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His
260 265 270

Lys Pro Gly Gly Gly Gln Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe
275 280 285

Lys Asp Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His
290 295 300

Val Pro Gly Gly Gly Asn Lys Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe
305 310 315 320

Arg Glu Asn Ala Lys Ala Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr
325 330 335

Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn
340 345 350

Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala
355 360 365

Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
370 375 380

<210> 5
<211> 385
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 5

Thr Ala Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His
1 5 10 15

Ala Gly Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr
20 25 30

Met His Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Ala Glu
35 40 45

Glu Ala Gly Ile Gly Asp Thr Pro Ser Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly
50 55 60

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

Ser Asp Asp Lys Lys Ala Lys Gly Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala
85 90 95

Thr Pro Arg Gly Ala Ala Pro Pro Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala
100 105 110

Thr Arg Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser
115 120 125

Ser Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro
130 135 140

Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro
145 150 155 160

Thr Pro Pro Thr Arg Glu Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro
165 170 175

Pro Lys Ser Pro Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val
180 185 190

Pro Met Pro Asp Leu Lys Asn Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu
195 200 205

Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys
210 215 220

Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn
225 230 235 240

Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro
245 250 255

Val Asp Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile
260 265 270

His His Lys Pro Gly Gly Gly Gln Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu
275 280 285

Asp Phe Lys Asp Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile
290 295 300

Thr His Val Pro Gly Gly Gly Asn Lys Lys Ile Glu Thr His Lys Leu
305 310 315 320

Thr Phe Arg Glu Asn Ala Lys Ala Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile
325 330 335

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

Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln
355 360 365

Leu Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly
370 375 380

Leu
385

<210> 6
<211> 352
<212> БЕЛОР
<213> Homo sapiens

<400> 6

Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly
1 5 10 15

Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His

20

25

30

Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Ala Glu Glu Ala
 35 40 45

Gly Ile Gly Asp Thr Pro Ser Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val
 50 55 60

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

Asp Lys Lys Ala Lys Gly Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro
 85 90 95

Arg Gly Ala Ala Pro Pro Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg
 100 105 110

Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly
 115 120 125

Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser
 130 135 140

Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro
 145 150 155 160

Pro Thr Arg Glu Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys
 165 170 175

Ser Pro Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met
 180 185 190

Pro Asp Leu Lys Asn Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu
 195 200 205

Lys His Gln Pro Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val
 210 215 220

Asp Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His
 225 230 235 240

His Lys Pro Gly Gly Gly Gln Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp
 245 250 255

Phe Lys Asp Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr
 260 265 270

His Val Pro Gly Gly Gly Asn Lys Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr

275

280

285

Phe Arg Glu Asn Ala Lys Ala Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val
 290 295 300

Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser
 305 310 315 320

Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu
 325 330 335

Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
 340 345 350

<210> 7

<211> 24

<212> ДНК

<213> синтетическая

<400> 7

atggactgga cctggagggt cctc

24

<210> 8

<211> 24

<212> ДНК

<213> синтетическая

<400> 8

atggactgga cctggaggat cctc

24

<210> 9

<211> 24

<212> ДНК

<213> синтетическая

<400> 9

atggactgga cctggagggt cttc

24

<210> 10

<211> 22

<212> ДНК

<213> синтетическая

<400> 10

atggactgga cctggagcat cc

22

<210> 11

<211> 26

<212> ДНК

<213> синтетическая

<400> 11

ggacatactt tgttcacgc tcctgc

26

<210>	12	
<211>	23	
<212>	ДНК	
<213>	синтетическая	
<400>	12	
	aggtgtccag tgtcaggtgc agc	23
<210>	13	
<211>	23	
<212>	ДНК	
<213>	синтетическая	
<400>	13	
	aggtgtccag tgtgaggtgc agc	23
<210>	14	
<211>	23	
<212>	ДНК	
<213>	синтетическая	
<400>	14	
	aggtgtccag tgtcaggtac agc	23
<210>	15	
<211>	21	
<212>	ДНК	
<213>	синтетическая	
<400>	15	
	gcagctccca gatgggtcct g	21
<210>	16	
<211>	21	
<212>	ДНК	
<213>	синтетическая	
<400>	16	
	tcaaccgcca tcctcgccct c	21
<210>	17	
<211>	26	
<212>	ДНК	
<213>	синтетическая	
<400>	17	
	gtctgtctcc ttctcatct tcctgc	26
<210>	18	
<211>	23	
<212>	ДНК	
<213>	синтетическая	
<400>	18	
	ggaaggtgtg cacgccgctg gtc	23
<210>	19	

<211>	21	
<212>	ДНК	
<213>	синтетическая	
<400>	19	
atgagggtcc csgtcsagct c		21
<210>	20	
<211>	21	
<212>	ДНК	
<213>	синтетическая	
<400>	20	
atgagggtcc ctgctcsagct c		21
<210>	21	
<211>	21	
<212>	ДНК	
<213>	синтетическая	
<400>	21	
atgagagtcc tcsctcsagct c		21
<210>	22	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	синтетическая	
<400>	22	
tggggctgct aatgctctgg		20
<210>	23	
<211>	23	
<212>	ДНК	
<213>	синтетическая	
<400>	23	
cctcctgcta ctctgggtcc sag		23
<210>	24	
<211>	26	
<212>	ДНК	
<213>	синтетическая	
<400>	24	
tctctgttgc tctggatctc tgggtgc		26
<210>	25	
<211>	24	
<212>	ДНК	
<213>	синтетическая	
<400>	25	
ctcctcsagct tcctcctcct ttgg		24
<210>	26	
<211>	26	

<212>	ДНК	
<213>	синтетическая	
<400>	26	
	aactcattgg gtttctgctg ctctgg	26
<210>	27	
<211>	26	
<212>	ДНК	
<213>	синтетическая	
<400>	27	
	gtttctcgta gtctgctttg ctcagc	26
<210>	28	
<211>	23	
<212>	ДНК	
<213>	синтетическая	
<400>	28	
	gtgctgtcct tgctgtcctg ctc	23
<210>	29	
<211>	26	
<212>	ДНК	
<213>	синтетическая	
<400>	29	
	gcactctccc ctgttgaagc tctttg	26
<210>	30	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	синтетическая	
<400>	30	
	ctcctcgctc actgcacagg	20
<210>	31	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	синтетическая	
<400>	31	
	ctcctctctc actgcacagg	20
<210>	32	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	синтетическая	
<400>	32	
	ctcctcactc gggacacagg	20
<210>	33	
<211>	20	
<212>	ДНК	

<213> синтетическая	
<400> 33 atggcctgga cccctctctg	20
<210> 34 <211> 24 <212> ДНК <213> синтетическая	
<400> 34 atggcatgga tccctctctt cctc	24
<210> 35 <211> 24 <212> ДНК <213> синтетическая	
<400> 35 cactagtgtg gccttggttg cttg	24
<210> 36 <211> 43 <212> ДНК <213> синтетическая	
<400> 36 cctgtctgga attcagcatg gcccaggtgc agctggtgca gtc	43
<210> 37 <211> 43 <212> ДНК <213> синтетическая	
<400> 37 cctgtctgga attcagcatg gcccaggtcc agctggtgca gtc	43
<210> 38 <211> 43 <212> ДНК <213> синтетическая	
<400> 38 cctgtctgga attcagcatg gcccaggttc agctggtgca gtc	43
<210> 39 <211> 43 <212> ДНК <213> синтетическая	
<400> 39 cctgtctgga attcagcatg gcccaggtcc agcttggtgca gtc	43
<210> 40 <211> 46 <212> ДНК <213> синтетическая	

<400> 40	
cctgtctgga attcagcatg gcccgaggtca ccttgagggg gtctgg	46
<210> 41	
<211> 46	
<212> ДНК	
<213> синтетическая	
<400> 41	
cctgtctgga attcagcatg gcccgaggtca ccttgaaggga gtctgg	46
<210> 42	
<211> 43	
<212> ДНК	
<213> синтетическая	
<400> 42	
cctgtctgga attcagcatg gcccgaggtgc agctgggtgga gtc	43
<210> 43	
<211> 43	
<212> ДНК	
<213> синтетическая	
<400> 43	
cctgtctgga attcagcatg gcccgaggtgc agctggtgga gtc	43
<210> 44	
<211> 43	
<212> ДНК	
<213> синтетическая	
<400> 44	
cctgtctgga attcagcatg gcccgaggtgc agctgggtgga gtc	43
<210> 45	
<211> 45	
<212> ДНК	
<213> синтетическая	
<400> 45	
cctgtctgga attcagcatg gcccgaggtac agctgggtgga gtctg	45
<210> 46	
<211> 41	
<212> ДНК	
<213> синтетическая	
<400> 46	
cctgtctgga attcagcatg gcccgagstgc agctgcaggga g	41
<210> 47	
<211> 44	
<212> ДНК	
<213> синтетическая	

<400> 47	
cctgtctgga attcagcatg gcccgaggtgc agctacagca gtgg	44
<210> 48	
<211> 43	
<212> ДНК	
<213> синтетическая	
<400> 48	
cctgtctgga attcagcatg gcccgaggtgc agctggtgca gtc	43
<210> 49	
<211> 45	
<212> ДНК	
<213> синтетическая	
<400> 49	
cctgtctgga attcagcatg gcccgaggtac agctgcagca gtcag	45
<210> 50	
<211> 45	
<212> ДНК	
<213> синтетическая	
<400> 50	
cctgtctgga attcagcatg gcccgaggtgc agctggtgca atctg	45
<210> 51	
<211> 37	
<212> ДНК	
<213> синтетическая	
<400> 51	
tcgggcctcg agactcacct gaggagacgg tgaccag	37
<210> 52	
<211> 39	
<212> ДНК	
<213> синтетическая	
<400> 52	
tcgggcctcg agactcacct gaagagacgg tgaccattg	39
<210> 53	
<211> 38	
<212> ДНК	
<213> синтетическая	
<400> 53	
tcgggcctcg agactcacct gaggagacgg tgaccgtg	38
<210> 54	
<211> 46	
<212> ДНК	
<213> синтетическая	
<400> 54	

ccggtctaga gttttccatg gcggacatcc agatgaccca gtctcc	46
<210> 55 <211> 46 <212> ДНК <213> синтетическая	
<400> 55 ccggtctaga gttttccatg gcggacatcc agttgaccca gtctcc	46
<210> 56 <211> 46 <212> ДНК <213> синтетическая	
<400> 56 ccggtctaga gttttccatg gcggccatcc agttgaccca gtctcc	46
<210> 57 <211> 50 <212> ДНК <213> синтетическая	
<220> <221> r <222> (7) .. (7) <223> А или G	
<220> <221> r <222> (7) .. (7) <223> а или g	
<400> 57 ccggtctaga gttttccatg gcggatrttg tgatgactca gtctccactc	50
<210> 58 <211> 48 <212> ДНК <213> синтетическая	
<400> 58 ccggtctaga gttttccatg gcggaaattg tgttgacgca gtctccag	48
<210> 59 <211> 48 <212> ДНК <213> синтетическая	
<400> 59 ccggtctaga gttttccatg gcggaaattg tgttgacaca gtctccag	48
<210> 60 <211> 48 <212> ДНК <213> синтетическая	

<400> 60	
ccggtctaga gttttccatg gcggaaatag tgatgacgca gtctccag	48
<210> 61	
<211> 46	
<212> ДНК	
<213> синтетическая	
<400> 61	
ccggtctaga gttttccatg gcggacatcg tgatgaccca gtctcc	46
<210> 62	
<211> 46	
<212> ДНК	
<213> синтетическая	
<400> 62	
ccggtctaga gttttccatg gcggaaacga cactcacgca gtctcc	46
<210> 63	
<211> 48	
<212> ДНК	
<213> синтетическая	
<400> 63	
ccggtctaga gttttccatg gcggaaattg tgctgactca gtctccag	48
<210> 64	
<211> 43	
<212> ДНК	
<213> синтетическая	
<400> 64	
cgcaaagtgc acttacgttt gatttccacc ttggtccctt ggc	43
<210> 65	
<211> 43	
<212> ДНК	
<213> синтетическая	
<400> 65	
cgcaaagtgc acttacgttt gatctccagc ttggtcccct ggc	43
<210> 66	
<211> 43	
<212> ДНК	
<213> синтетическая	
<400> 66	
cgcaaagtgc acttacgttt gatatccact ttggtcccag ggc	43
<210> 67	
<211> 43	
<212> ДНК	
<213> синтетическая	
<400> 67	

cgcaaagtgc acttacgttt gatctccacc ttggtccctc ggc 43

<210> 68

<211> 43

<212> ДНК

<213> синтетическая

<400> 68

cgcaaagtgc acttacgttt aatctccagt cgtgtccctt ggc 43

<210> 69

<211> 49

<212> ДНК

<213> синтетическая

<400> 69

ccgggtctaga gttttccatg gcgaatttta tgctgactca gcccactc 49

<210> 70

<211> 43

<212> ДНК

<213> синтетическая

<400> 70

ccgggtctaga gttttccatg gcgtcctatg tgctgactca gcc 43

<210> 71

<211> 43

<212> ДНК

<213> синтетическая

<400> 71

ccgggtctaga gttttccatg gcgcagtctg tgctgacgca gcc 43

<210> 72

<211> 43

<212> ДНК

<213> синтетическая

<400> 72

ccgggtctaga gttttccatg gcgcagtctg tcgtgacgca gcc 43

<210> 73

<211> 43

<212> ДНК

<213> синтетическая

<400> 73

ccgggtctaga gttttccatg gcgcagtctg ccctgactca gcc 43

<210> 74

<211> 45

<212> ДНК

<213> синтетическая

<400> 74

ccgggtctaga gttttccatg gcgtcttctg agctgactca ggacc 45

<210> 75
 <211> 46
 <212> ДНК
 <213> синтетическая

<400> 75
 ccggtctaga gttttccatg gcgtcctatg agctgactca gccacc 46

<210> 76
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> синтетическая

<220>
 <221> у
 <222> (13)..(13)
 <223> с или t

<400> 76
 ctcaaggag gguuggaaca gagtgac 27

<210> 77
 <211> 1766
 <212> ДНК
 <213> синтетическая

<400> 77
 aaacgtaagt gcactttgcs gccgctagga agaaactcaa aacatcaaga ttttaaatac 60
 gcttcttggt ctcttgcta taattatctg ggataagcat gctgttttct gtctgtccct 120
 aacatgccct gtgattatcc gcaaacaaca caccgaaggc cagaactttg ttacttaaac 180
 accatcctgt ttgcttcttt cctcaggaac tgtggctgca ccatctgtct tcatcttccc 240
 gccatctgat gagcagttga aatctggaac tgcctctgtt gtgtgcctgc tgaataactt 300
 ctatcccaga gaggccaaag tacagtggaa ggtggataac gccctccaat cgggtaactc 360
 ccaggagagt gtcacagagc aggacagcaa ggacagcacc tacagcctca gcagcaccct 420
 gacgctgagc aaagcagact acgagaaaca caaagtctac gcctgcgaag taccatca 480
 gggcctgagc tcgcccgtca caaagagctt caacagggga gagtgttagt taacggatcg 540
 atccgagctc ggtaccaagc ttaagtttaa accgctgac agcctcgact gtgccttcta 600
 gttgccagcc atctgttggt tgcccctccc ccgtgccttc cttgaccctg gaaggtgcca 660
 ctcccactgt cttttcctaa taaaatgagg aaattgcac gcattgtctg agtaggtgtc 720
 attctattct ggggggtggg gtggggcagg acagcaaggg ggaggattgg gaagacaata 780
 gcaggcatgc tggggatgcs gtaatctgct tagggtagg cgttttgcs tgcttcgcta 840
 ggtggtcaat attggccatt agccatatta ttcatgtgtt atatagcata aatcaatatt 900
 ggctattggc cattgcatac gttgtatcca tatcataata tgtacattta tattgggtca 960

tgtccaacat taccgccatg ttgacattga ttattgacta gttattaata gtaatcaatt	1020
acgggggtcat tagttcatag cccatatatg gagttccgcg ttacataact tacggtaa	1080
ggccccgctg gctgaccgcc caacgacccc cgcccattga cgtcaataat gacgtatgtt	1140
cccatagtaa cgccaatagg gactttccat tgacgtcaat ggggtggagta tttacggtaa	1200
actgcccact tggcagtaca tcaagtgtat catatgccaa gtacgcccc tattgacgtc	1260
aatgacggta aatggcccg ctaggcattat gcccagtaca tgaccttatg ggactttcct	1320
acttggcagt acatctacgt attagtcacg gctattacca tggatgatgcg gttttggcag	1380
tacatcaatg ggcgtggata gcggtttgac tcacggggat ttccaagtct ccacccatt	1440
gacgtcaatg ggagtttgtt ttggcaccaa aatcaacggg actttccaaa atgtcgtaac	1500
aactccgccc cattgacgca aatggcggt aggcgtgtac ggtgggaggt ctatataagc	1560
agagctcgtt tagtgaaccg tcagatcgcc tggagacgcc atccacgctg ttttgacctc	1620
catagaagac accgggaccg atccagcctc cgcgccggg aacggtgcat tggaagcttg	1680
gtaccgagct cggatccgcc accatggcct gcccggatt tctgtgggcc ctggatcatc	1740
gcacctgtct ggaattcagc atggcc	1766

<210> 78
 <211> 23
 <212> ДНК
 <213> синтетическая

<400> 78	
ggccatgctg aattccagac agg	23

<210> 79
 <211> 29
 <212> ДНК
 <213> синтетическая

<400> 79	
aaacgtaagt gcactttgcg gccgctagg	29

<210> 80
 <211> 25
 <212> ДНК
 <213> синтетическая

<400> 80	
actctgttcc crccctctc tgagg	25

<210> 81
 <211> 23
 <212> ДНК
 <213> синтетическая

<400> 81	
ccggtctaga gttttccatg gcg	23

<210> 82
<211> 19
<212> ДНК
<213> синтетическая

<400> 82
tcgggcctcg agactcacc

19

<210> 83
<211> 330
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 83

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 84
<211> 107
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 84

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 85
<211> 18
<212> ДНК
<213> синтетическая

<400> 85
catgtcaccg ggggtgtgg 18

<210> 86
<211> 21
<212> ДНК
<213> синтетическая

<400> 86
tcacagggga tgtagggac a 21

<210> 87
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> искусственная

<220>
<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 87

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser
115

<210> 88
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> искусственная

<220>
<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 88

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ile Ile Ser Ser Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Gln Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

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

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

<210> 89
<211> 354
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 89

caggtccagc	tggtggagtc	cgggggaggc	ttagttcagc	ctgggggggc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cgtctggatt	caccttcagc	agctactgga	tgcactgggt	ccgccaagct	120
ccagggaagg	ggctggtgtg	ggtctcccgt	attaatagtg	atgggagtga	cacaaactac	180
gcggactccg	tgaagggccg	attcaccttc	tccagagaca	acgccaagaa	cacattgtat	240
ctgcagatga	ccagtctgcg	agccgaggac	acggctatat	attactgtac	aaggggggcg	300

agttatggtt tctttgacta ctggggccag ggagccctgg tcaccgtctc ctca

354

<210> 90

<211> 324

<212> ДНК

<213> искусственная

<220>

<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 90

gacatcgtga tgaccagtc tccagacacc ctgtctttgt ctccagggga gagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gattattagc agcaactact tagcctggta ccaacaacaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac aggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgcgaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta cctcacctcg gacgttcggc 300

caggggacca agctggagat caaa 324

<210> 91

<211> 124

<212> БЕЛОК

<213> искусственная

<220>

<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 91

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

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

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

Ala Val Ile Trp Phe Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Trp Trp Glu Ala Gly Cys Arg Pro Cys Tyr Phe Phe Asp
100 105 110

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

<210> 92

<211> 113

<212> БЕЛОК

<213> искусственная

<220>

<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 92

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Val Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Pro Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 93

<211> 372

<212> ДНК

<213> искусственная

<220>

<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 93

caggtgcagc tggtggagtc gaggggaggc gtggtccagc ctgggacgtc cctgagactc 60

tcctgtaaaag cgtctggatt caccttcagc acttatggca tgcaactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg cgctggagtg ggtggcagtt atatgggttg atggaaataa caaatattat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgggtgtat 240
 ctgcaaatac acagcctgag aggcgaggac acggctgttt attactgtgc gagagattgg 300
 tgggaagccg ggtgccggcc ctgttatttc ttgactact ggggccaggg aagcctggtc 360
 accgtctcct ca 372

<210> 94
 <211> 339
 <212> ДНК
 <213> искусственная

<220>
 <223> Комбинация последовательности, образованной посредством
 ПЦР, и последовательности человека

<400> 94
 gaaacgacac tcacgcagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
 atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120
 tgggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagggtgtca ttactgggc ttctaccggg 180
 gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggaccgattt cactctcacc 240
 atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtcct 300
 ccgctcactt tcggcggagg gaccaagctg gagatcaaa 339

<210> 95
 <211> 127
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная

<220>
 <223> Комбинация последовательности, образованной посредством
 ПЦР, и последовательности человека

<400> 95

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

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

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

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

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Glu Asn Ser Leu Asn
 65 70 75 80

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

85

90

95

Ala Lys Asp Ala His Tyr Tyr Asp Arg Asn Arg Asn Asn Tyr Tyr Tyr
 100 105 110

Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 96

<211> 107

<212> БЕЛОК

<213> искусственная

<220>

<223> Комбинация последовательности, образованной посредством ПЦР, и последовательности человека

<400> 96

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ala Asn
 20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Arg
 85 90 95

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

<210> 97

<211> 381

<212> ДНК

<213> искусственная

<220>

<223> Комбинация последовательности, образованной посредством ПЦР, и последовательности человека

<400> 97

gaggtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccaggggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaatcaag atggaagtgc tgcatactat 180
 gtggactctg tgagggggccg attcaccatc tccagagaca ggcgcgagaa ctactgaat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaagatgca 300
 cattactacg atcgtaatcg taataattat tactactact ttgacttctg gggccagggg 360
 accctgggtca ccgtctcctc a 381

<210> 98
 <211> 321
 <212> ДНК
 <213> искусственная

<220>
 <223> Комбинация последовательности, образованной посредством
 ПЦР, и последовательности человека

<400> 98
 gaaatagtga tgacgcagtc tccggccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtgttggc gccaaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
 gggcaggctc ccaggctcct catctattct gcatccacca gggccactgg tgtcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggcctcggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaatcaa a 321

<210> 99
 <211> 127
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная

<220>
 <223> Комбинация последовательности, образованной посредством
 ПЦР, и последовательности человека

<400> 99

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

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

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

Trp Ile Gly Arg Met Ser Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Glu Ser Gly Ser Ser Trp Gln Asn His Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 100
<211> 113
<212> БЕЛОК
<213> искусственная

<220>
<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 100

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

Glu Arg Ala Asn Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

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

Lys

<210> 101
<211> 381
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 101
caggtgcagc tgttggagtc gggcccagga ctggtgaacc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtaatt actactggag ctggatccgg 120
cagccccg ccg ggaagggact ggagtggatt gggcgtatgt ctagtagtgg gagcaccaac 180
tacaaccct ccctcaagag tcgagtcacc atgtcagaag acacgtccaa gaaccagttc 240
tcctgaagt tgagctctgt gaccgccgca gacacggccg tgtattactg tgccagagaa 300
tcgggtagca gctggcaaaa tcactactac tactacggta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 102
<211> 339
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 102
gaaattgtgt tgacacagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccaac 60
attaattgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120
tggtaccagc agaaatcagg acagcctcct aagctgtctca tttactgggc atctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtact 300
cctctcactt tcggcggagg gaccaaagtg gatatcaaa 339

<210> 103
<211> 123
<212> БЕЛОК
<213> искусственная

<220>
<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 103

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

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

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

Ser Gly Ile Ser Ser Asp Gly Asn Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50

55

60

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

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

Lys Glu Ser Gly Arg Trp Gly Gly Gly Thr Leu Tyr Gly Ala His Tyr
100 105 110

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

<210> 104

<211> 113

<212> БЕЛОК

<213> искусственная

<220>

<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 104

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Asn
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

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

Lys

<210> 105

<211> 369

<212> ДНК
<213> искусственная

<220>

<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 105
caggtacagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttttagg aactatgcc a tgagttgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggc attagtagtg acggtaatac attctacgca 180
gactccgtga agggccggtt caccgtctcc agagacaatt ccaagaacac gttgtatctg 240
caagtgaaca gtctgagagc cgacgacacg gccgtatatt actgtgcgaa agagagtggc 300
cgttgggggtg gtggaacctt atacggggcg cactactggg gccaggggaac cccggtcacc 360
gtctcctca 369

<210> 106
<211> 339
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>

<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 106
gacatccaga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcca gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtttggtta tacaactcca ataataagaa ctacttaact 120
tgggtaccagc aaaaaccagg acagcctcct aagttgctca ttactgggc atctaccggg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtagt 300
cctctcactt tcggcggagg gaccaagggtg gagatcaaa 339

<210> 107
<211> 121
<212> БЕЛОК
<213> искусственная

<220>

<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 107

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

Pro Val Lys Val Ser Cys Glu Thr Ser Gly Tyr Arg Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Asn Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Pro Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

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

Val Arg Gly His Cys Asp Gly Thr Thr Cys Ser Arg Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 108

<211> 112

<212> БЕЛОК

<213> искусственная

<220>

<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 108

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

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

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

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

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

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

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

<210> 109
 <211> 363
 <212> ДНК
 <213> искусственная

<220>

<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
 ПЦР, и последовательности человека

<400> 109
 caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcccc agtgaaggtc 60
 tcctgcgaga cttctggata caggttcagc gactacaatg tacactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcctgagtg gataggacgg atcagcccta acagcgggtg cacaagtat 180
 gcacagaagt ttcaaggcag ggtcaccatg accagggaca tgtccatgaa cacagcctac 240
 atggagctga gcgggctgag atctgacgac acggccgtgt attattgtgt aagaggacat 300
 tgtgatggta ccacttgctc tcgtgcctac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
 tca 363

<210> 110
 <211> 336
 <212> ДНК
 <213> искусственная

<220>

<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
 ПЦР, и последовательности человека

<400> 110
 gatgttgatga tgacgcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagaagtg gacacaagta tttgcattgg 120
 tacctgcaga ggccagggca gtctccacag gtctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
 tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttgggctt tattactgca tgcaaactct acaaaccccc 300
 tggacattcg gccaaaggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 111
 <211> 120
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная

<220>

<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
 ПЦР, и последовательности человека

<400> 111

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

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

20

25

30

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

Gly Trp Val Asn Pro Arg Ser Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Pro Lys Phe
 50 55 60

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

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

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

Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 112
 <211> 113
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная

<220>
 <223> Комбинация последовательности, образованной посредством
 ПЦР, и последовательности человека

<400> 112

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Glu Ser Leu Leu Tyr Asp
 20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Gln
 85 90 95

Tyr Phe Ser Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 113
<211> 360
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 113
caggtccagc ttgtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgtacgg cctctggata cactttcacc ggctattatt tacactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gatgggggtgg gtcaacccta ggagtgggtg cacaagctat 180
ccaccgaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcaa cacagcctac 240
atggacctga cctggctgac atctgacgac acggccgtct attattgtgc ggtcgggaaga 300
atacctgatg taactgcttt cgatatctgg ggccagggga caccggtcac cgtctcctca 360

<210> 114
<211> 339
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 114
gacatccaga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcga gagtctttta tacgactcca acaataagaa ctacttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagttgctca tttattgggc atctaccggy 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg agacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttatcact gtcaacaata tttcagtact 300
ccttggaagt tcggccaggg gaccaagctg gagatcaaa 339

<210> 115
<211> 122
<212> БЕЛОК
<213> искусственная

<220>
<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 115

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

1	5	10	15												
Ser	Leu	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Thr	Ser	Gly	Tyr	Ile	Phe	Ser	Asp	Tyr
			20					25					30		
Trp	Thr	Ala	Trp	Val	Arg	Gln	Leu	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Gln	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Ile	Ile	Tyr	Ser	Gly	Asp	Ser	Asp	Thr	Arg	Tyr	His	Pro	Ser	Val
	50					55					60				
Gln	Gly	His	Val	Thr	Met	Ser	Thr	Asp	Ser	Ser	Leu	Thr	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Gly	Ile	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Leu	Asp	Ala	Arg	Val	Asp	Ala	Gly	Trp	Gln	Leu	Asp	Ser	Trp
			100					105					110		
Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
		115					120								
<210>	116														
<211>	113														
<212>	БЕЛОК														
<213>	искусственная														
<220>															
<223>	Комбинация последовательности, образованной посредством														
	ПЦР, и последовательности человека														
<400>	116														
Asp	Ile	Gln	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly
1				5					10					15	
Glu	Arg	Ala	Thr	Ile	Asn	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Phe	Ser	Arg
			20					25					30		
Asp	Asn	Asn	Lys	Asn	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	His	Lys	Ser	Gly	Gln
		35					40					45			
Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Phe	Phe	Trp	Ala	Ser	Ser	Arg	Glu	Ser	Gly	Val
	50					55					60				
Ser	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr
65					70					75				80	
Ile	Asp	Asn	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His
			85						90					95	

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

Lys

<210> 117
<211> 366
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 117
cagggttcagc tgggtggagtc tggaccggag atgagaaagc cgggggagtc tctgaaaatt 60
tcctgcaaga cttctggcta catatttagc gactactgga ctgcctgggt gcgccagctg 120
cccgggaagg gccttcagtg gatgggaatc atctattctg gtgactctga taccagatat 180
catccgtccg tccaaggcca cgtcaccatg tcaaccgaca gttccctcac caccgcctac 240
ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accggcatat attactgtgc gcgccttgat 300
gcaagagttg atgctggatg gcaattagat tcgtggggcc aggggaccct ggtcaccgtc 360
tcttca 366

<210> 118
<211> 339
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 118
gacatccagt tgaccagtc tccagattcc ctggctgtgt ctctgggcga gcggggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgttttc tccagggaca acaataaaaa ctacctagct 120
tggtaccagc acaaatcagg gcagcctcct aagttgctct ttttctgggc gtccagtcgt 180
gaatctgggg tctcagaccg attcagcggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcgacaacc tgcaggctga agatgtggca ctttattact gtcaacatta ttttaatact 300
ccccacaatt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaa 339

<210> 119
<211> 121
<212> БЕЛОК
<213> искусственная

<220>

<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 119

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Pro Phe
50 55 60

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

Leu Glu Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Gly Arg Pro Ser Lys Gly Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 120

<211> 113

<212> БЕЛОК

<213> искусственная

<220>

<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 120

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Glu Ser Ser Gln Thr Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Ser Trp Ala Ser Thr Pro Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

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

Lys

<210> 121
<211> 363
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 121
cagggtgcagc tacagcagtc aggagcagaa gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60
tcctgtgagg cctctggata cagcttcacc aattactgga tcggctgggt gcgccagatg 120
cccggtaaag gcctggagtg gatgggaatc atctatcctg gtgactctga caccagatac 180
agtccgccct tccaaggcca ggtcaccatc acagccgaca ggtccatcac caccgcctac 240
ttggagtgga gcagtctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc aagagttggg 300
agaccttcta aaggaggctg gttcgacccc tggggccagg gaaccctggt caccgtctct 360
tca 363

<210> 122
<211> 339
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 122
gacatccaga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgtg agtccagcca gactctttta tacagttcca acgaaaagaa ctacctagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagttgtctca tttcctgggc ttctaccccg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agtgggtctg ggacaagttt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga ggatgtggca gtttattact gtcagcaata ttataacagt 300
ccatacactt ttggccaagg gacacgactg gagattaaa 339

<210> 123
<211> 126
<212> БЕЛОК
<213> искусственная

<220>

<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 123

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

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

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Arg Ser Ser Ser His Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Val Gln Thr Thr Met Ile Glu Gly Lys Thr Lys Leu Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 124
<211> 113
<212> БЕЛОК
<213> искусственная

<220>

<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 124

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

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Glu Ser Ser His Ser Leu Leu Tyr Arg
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

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

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

Lys

<210> 125
<211> 378
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 125
gaggtgcagc tggttgagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggaggggc cctgagactc 60
tcctgtgtcg cctctggaat caccttcagt gactcctaca tgagctggat ccgccagact 120
ccaggggaagg ggctagagtg gctttcatatc attagtcgta gtagttctca cacaaattac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactatat 240
ctccaaatga atagcctgag aggcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagtccag 300
acaactatga tagaaggga aacgaaactt aactactttg actactgggg ccagggaacc 360
caggtcaccg tctcctca 378

<210> 126
<211> 339
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 126
gacatccaga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcca gagggtcacc 60
atcacctgcg agtccagcca cagtctttta tacagggtcca acaataggaa ctacttagct 120
tggtaccagc aaaaaccaag acagcctcct aagttgtctca tttactgggc atctaccg 180
gagtcggggg tcccagaccg attcagcggc agcgggtctg agacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcgggctga agatgtggcg gtatattact gtcaacaatt ttatactact 300
 ccttacactt ttggccaagg gaccaaggtg gagatcaaa 339

<210> 127
 <211> 126
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная

<220>
 <223> Комбинация последовательности, образованной посредством
 ПЦР, и последовательности человека

<400> 127

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

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

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Arg Ser Ser Ser His Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Val Gln Thr Thr Met Ile Glu Gly Lys Thr Lys Leu Asn Tyr
 100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 128
 <211> 113
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная

<220>
 <223> Комбинация последовательности, образованной посредством
 ПЦР, и последовательности человека

<400> 128

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

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

Lys

<210> 129
 <211> 378
 <212> ДНК
 <213> искусственная

<220>
 <223> Комбинация последовательности, образованной посредством
 ПЦР, и последовательности человека

<400> 129	
gaggtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttgggtcaagc ctggaggggtc cctgagactc	60
tcctgtgtcg cctctggaat caccttcagt gactcctaca tgagctggat ccgccagact	120
ccagggaagg ggctagagtg gctttcatatc attagtcgta gtagttctca cacaaattac	180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttactatat	240
ctccaaatga atagcctgag aggcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagtccag	300
acaactatga tagaaggga aacgaaactt aactactttg actactgggg ccagggaacc	360
ctggtcaccg tctcctca	378

<210> 130
 <211> 339
 <212> ДНК
 <213> искусственная

<220>
 <223> Комбинация последовательности, образованной посредством
 ПЦР, и последовательности человека

<400> 130	
gccatccagt tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctggggcga gagggtcacc	60

atcagctgcg agtccagcca cagtcttttta tacaggtcca acaataagaa ctacttagct 120
 tgggtaccagc agaaaccaag acagcctcct aagttgctca ttactgggc atctaccgg 180
 gagtccgggg tcccagaccg attcagcggc agcgggtctg agacagattt cactctcacc 240
 atcagcagcc tgcgggctga agatgtggca gtgtattact gtcaacaatt ttatactact 300
 ccttacactt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaa 339

<210> 131
 <211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная

<220>
 <223> Комбинация последовательности, образованной посредством
 ПЦР, и последовательности человека

<400> 131

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

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

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

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

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

Leu Gln Met Thr Gly Leu Arg Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
 85 90 95

Thr Thr Leu Ile His Cys Asp Leu Ser Ala Cys Leu Pro His Phe Trp
 100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 132
 <211> 113
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная

<220>
 <223> Комбинация последовательности, образованной посредством
 ПЦР, и последовательности человека

<400> 132

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

Glu Arg Val Thr Ile Ser Cys Glu Ser Ser His Ser Leu Leu Tyr Arg
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

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

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

Lys

<210> 133

<211> 378

<212> ДНК

<213> искусственная

<220>

<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 133

gagggtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggaggggtc cctgagactc 60

tcctgtgtcg cctctggaat caccttcagt gactcctaca tgagctggat ccgccagact 120

ccaggaagg ggctagagt gctttcatac attagtcgta gtagttctca cacaattac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactatat 240

ctccaaatga atagcctgag aggcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagtccag 300

acaactatga tagaaggga aacgaaactt aactactttg actactgggg ccaggaacc 360

ctggtcaccg tctcctca 378

<210> 134

<211> 339

<212> ДНК

<213> искусственная

<220>

<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 134

```
gaaattgtgt tgacgcagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggtcacc      60
atcagctgcg agtccagcca cagtctttta tacaggtcca acaataagaa ctacttagct      120
tggtaccagc agaaaccaag acagcctcct aagttgtcta ttactgggc atctaccgg      180
gagtcggggg tcccagaccg attcagcggc agcgggtctg agacagattt cactctcacc      240
atcagcagcc tgcgggctga agatgtggca gtgtattact gtcaacaatt ttatactact      300
ccttacactt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaa      339
```

<210> 135

<211> 124

<212> БЕЛОК

<213> искусственная

<220>

<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 135

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr
20              25              30

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Thr Tyr Ser Pro Ser Phe
50              55              60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Val Ser Thr Thr Tyr
65              70              75              80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Ser Ala Met Tyr Tyr Cys
85              90              95

Ala Arg Leu Pro Arg Thr Asp Gly Asp Asn Ser Ile Gly Tyr Phe Glu
100             105             110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115             120
```

<210> 136

<211> 113

<212> БЕЛОК

<213> искусственная

<220>

<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 136

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 137

<211> 372

<212> ДНК

<213> искусственная

<220>

<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 137

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggaggagag gtgaaaaagc cggggggagtc tctgaagatc	60
tcctgtaagg gttctgggta ctcttttagt aactactgga tcgcctgggt gcgccagatg	120
cccgggaaag gcctggagtg catgggaatc atctatcctg gtgactctga taccacatac	180
agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatt tctgccgaca agtccgtcag taccacctac	240
ctacaatgga gcagcctgaa ggcctcggac agcgccatgt attattgtgc gaggctaccc	300
cgtacagatg gcgacaattc catcggctac tttgaatatt ggggccaggg aaccatggtc	360
accgtctctt ca	372

<210> 138
<211> 345
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>

<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 138
gaaattgtgt tgacacagtc tccagcctcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acagtgagaa ctacttagct 120
tggtatcagc agaaaccagg acagcctccc aagttgtctca ttactgggc gtctaccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtact 300
ccattcactt tcggccaagg gacacgactg gagattaaac gtaag 345

<210> 139
<211> 118
<212> БЕЛОК
<213> искусственная

<220>

<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 139

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

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

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

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Thr Thr Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Val Pro Ala Pro Arg Leu Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser

<210> 140
 <211> 108
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная

<220>
 <223> Комбинация последовательности, образованной посредством
 ПЦР, и последовательности человека

<400> 140

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80

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

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 141
 <211> 357
 <212> ДНК
 <213> искусственная

<220>
 <223> Комбинация последовательности, образованной посредством
 ПЦР, и последовательности человека

<400> 141

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agttatagca tgaactgggt ccgccaggct	120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatatc attagtagta gtactactac catatactac	180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca atgtcaagaa ctctctgtat	240
ctgcaaatgc acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgt cccggccccc	300
cggttgggtg ggagctacac ttactggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctctctca	357

<210> 142
<211> 324
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>

<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 142
gacatccaga tgaccagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggca cctcaccgct cactttcggc 300
ggagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 143
<211> 119
<212> БЕЛОК
<213> искусственная

<220>

<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 143

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

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

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

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

His Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ala Arg Asp Asp Ser Asn Arg Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Ser Asn Leu Lys Ile Asp Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Thr Gly Leu Gly Gly Gly Thr Tyr Gly Trp Gly Arg Gly
100 105 110

Thr Arg Val Thr Val Ser Ser

<210> 144
 <211> 108
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная

<220>
 <223> Комбинация последовательности, образованной посредством
 ПЦР, и последовательности человека

<400> 144

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Ala Gly Leu Arg Asn Asn
 20 25 30

Asp Gly Asp Ile Leu Leu Ser Trp Phe His Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Asn Ser Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Arg Gly
 85 90 95

Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 145
 <211> 357
 <212> ДНК
 <213> искусственная

<220>
 <223> Комбинация последовательности, образованной посредством
 ПЦР, и последовательности человека

<400> 145

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac ttggtaaagc ctgggggggtc ccttagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt cgttttcact gacgcctgga tgagctgggt ccgccagagt	120
cccgggaagg ggccggagtg gcttggccgt atcaaaagta aaaatgtcgg tgagacaaca	180
gactacgctg aacacgtgag aggcagattt accatcgcaa gagatgattc caaccgcact	240
ctatatctac aaatgagcaa cctgaaaatc gacgacacag ccgtctatta ttgtaccact	300
ggactgggag gagggaccta cggatggggc cggggaaccc gggtcaccgt ctcttca	357

<210> 146
<211> 324
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>

<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 146
gaaattgtgt tgacacagtc tccactctcc ctgcccgcga cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtcgagtgc aggcctccga aacaacgatg gtgacatcct cttgagttgg 120
tttcatcagc ggccaggcca gtctccgagg cgcctatttt atagagtttc taggcgtgac 180
tctggagtcc cagacagatt caacggcagt gggtcagcca ctgatttcac actgagaatc 240
aattctgtgg aggctgaaga tgttggcatt tactactgca tgcgaggacc atattggggc 300
caagggacac gactggagat taaa 324

<210> 147
<211> 119
<212> БЕЛОК
<213> искусственная

<220>

<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 147

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Pro Arg Ile Gly Ala Arg Val Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser

<210> 148
 <211> 113
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная

<220>
 <223> Комбинация последовательности, образованной посредством
 ПЦР, и последовательности человека

<400> 148

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Leu Leu Tyr Lys
 20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 85 90 95

Tyr Phe Thr Thr Ala Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 149
 <211> 357
 <212> ДНК
 <213> искусственная

<220>
 <223> Комбинация последовательности, образованной посредством
 ПЦР, и последовательности человека

<400> 149
 caggtacagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggagagtc cctgagactc 60
 tcctgtgtag cctctggatt caacttcagt atttatgaga tgaattgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatatc attaccaatc gaggtagtac catatactac 180
 gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccagaa ctcaactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaagac acggctgttt attactgtgc gaaaccccgct 300
 ataggagctc gtgtatttga tgtctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctctctca 357

<210> 150
 <211> 339
 <212> ДНК
 <213> искусственная

<220>
 <223> Комбинация последовательности, образованной посредством
 ПЦР, и последовательности человека

<400> 150
 gacatccagt tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctggggcga gaggggccacc 60
 atcaactgca agtccagcca gactctttta tacaagtcca acaatgagaa ctacttagct 120
 tgggtaccagc agaaaccagg acagcctcca aagctgtctca ttctactgggc atctactcgg 180
 gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
 atcagcagcc tgcaggctga ggatgtggca gtttactact gtcagcaata ttttactact 300
 gcgctcactt tcggcggagg gaccaagggtg gagatcaaa 339

<210> 151
 <211> 121
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная

<220>
 <223> Комбинация последовательности, образованной посредством
 ПЦР, и последовательности человека

<400> 151

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Glu Ala Ser Gly Tyr Met Phe Leu Asp His
 20 25 30

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

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

Glu Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Arg Ser Val Asn Thr Val Tyr
 65 70 75 80

Leu Glu Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Val Ser Val Val Arg Lys Gly Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly

100

105

110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 152

<211> 113

<212> БЕЛОК

<213> искусственная

<220>

<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 152

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Thr
20 25 30

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

Thr Pro Lys Leu Leu Ile Ile Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

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

Lys

<210> 153

<211> 363

<212> ДНК

<213> искусственная

<220>

<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 153

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagtg gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtgagg cttctggata catgttcctc gatcactgga tcggctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatgggaatc atctttcctg aggactctga taccagatat 180
 agtgggtcct tcgaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca ggtccgtcaa caccgtctac 240
 ctggagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attattgtgc gagagtctca 300
 gtagttcgta aagggggctg gttcgacca tggggccagg gaaccacggt caccgtctcc 360
 tca 363

<210> 154
 <211> 339
 <212> ДНК
 <213> искусственная

<220>
 <223> Комбинация последовательности, образованной посредством
 ПЦР, и последовательности человека

<220>
 <221> другой_признак
 <222> (5) .. (6)
 <223> n представляет собой а, с, г или т

<400> 154
 gaaanncaac tgacgcagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
 atcaactgca agtccagcca gagtctttta tacacctcca acaataagaa ctacttagct 120
 tgggtaccagc agaaaccagg acagactcct aaactgctca ttatctgggc ctctaccgca 180
 gaatccgggg tccctgaccg attcactggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
 atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttataatagt 300
 ccgtacactt ttggccaagg gacacgactg gagattaaa 339

<210> 155
 <211> 121
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная

<220>
 <223> Комбинация последовательности, образованной посредством
 ПЦР, и последовательности человека

<400> 155

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Glu Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Ala Asp His
 20 25 30

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

Gly Ile Ile Phe Pro Gly Asp Ser Asp Ile Arg Tyr Ser Pro Ser Phe

50

55

60

Glu Gly Gln Val Thr Ile Ser Val Asp Arg Ser Val Ser Thr Ala Phe
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Val Val Arg Lys Gly Gly Trp Phe Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Arg Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 156

<211> 113

<212> БЕЛОК

<213> искусственная

<220>

<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 156

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Thr Gln Ser Leu Leu Trp Ser
20 25 30

Ala Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Arg Gln Lys Pro Arg Gln
35 40 45

Thr Pro Glu Leu Leu Ile Thr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

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

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

Lys

<210> 157

<211> 363

<212> ДНК
<213> искусственная

<220>

<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 157

caggtacagc tgggtggagtc tggagcagaa ctgaaaaagc ccgggggagtc tctgaagatc	60
tcctgtgagg catctggata catctttgcc gatcactgga tcggctgggt gcgccagatg	120
cccgggaaag gcctggagtg gatgggaatc atctttcctg gtgactctga tatcagatat	180
agtccgtcct tcgaaggcca ggtcaccatc tcagtcgaca ggtccgtcag taccgccttc	240
ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt atttttgtgc gagagtcgca	300
gtagtgcgta aagggggctg gttcgactcc tggggccagg gaaccgggt caccgtctcc	360
tca	363

<210> 158
<211> 339
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>

<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 158

gaaattgtga tgaccagtc tccagagtcc ctggctgtgt ctctgggcca gagggccacc	60
atcaactgca agtccaccca gagtctttta tggagcgcca acaacaagaa ctacttagct	120
tggtagccggc agaaaccacg acagactcct gaactgctca ttacgtgggc ttccaccggg	180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc	240
atcaccagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattatt gtcaacaata ttataatagt	300
ccgtacactt ttggccaagg gacacgactg gagattaa	339

<210> 159
<211> 126
<212> БЕЛОК
<213> искусственная

<220>

<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 159

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Leu Ala Ser Gly Tyr Asp Phe Ala Ser Tyr	
20 25 30	

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

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

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

Leu Gln Trp Thr Ser Leu Lys Val Ser Asp Thr Gly Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Asp Arg Asn Cys Ser Gly Thr Thr Cys Tyr Pro Arg Trp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 160

<211> 113

<212> БЕЛОК

<213> искусственная

<220>

<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 160

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Tyr Ser
20 25 30

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

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

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

Ile Ser Arg Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Leu Tyr Tyr Cys His Gln
85 90 95

Tyr His Ser Thr Pro Leu Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 161
<211> 378
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 161
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggcagag gtgaaaaagc cgtgggagtc tctgaagatc 60
tcctgttttg cttctggata cgactttgcc tcctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120
cccgggaaag gcctggagtg ggtggggatc atctatcctg atgactctga taccagatac 180
aatgcgtcac tagaaggccg ggtcaccatg tcagtcgaca cgtccacca taccgcctac 240
ctgcagtgga ccagcctgaa ggtctcggac accggcatgt attactgtgc gagacgggat 300
cgcaattgta gtgggactac gtgttatccg aggtgggttcg actcctgggg ccagggaacc 360
ctggtcaccg tctcttca 378

<210> 162
<211> 339
<212> ДНК
<213> искусственная

<220>
<223> Комбинация последовательности, образованной посредством
ПЦР, и последовательности человека

<400> 162
gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtcttttc tacagcggca acagtaagga cttcttagct 120
tgggtaccagc agaaaccagg acagcctcct cgcttgctcg tttactgggc atctaccggg 180
gattccgggg tccttgagcg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt tactctcacc 240
atcagccgcc tgcaggctga agatgtggct ctttattact gtcaccaata tcatagtact 300
cctctctctt tcggcggagg gaccaagggtg gaaatcaaa 339

<210> 163
<211> 5
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 163

Ser Tyr Trp Met His
1 5

<210> 164

<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 164

Arg Ile Asn Ser Asp Gly Ser Asp Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 165
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 165

Gly Arg Ser Tyr Gly Phe Phe Asp Tyr
1 5

<210> 166
<211> 12
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 166

Arg Ala Ser Gln Ile Ile Ser Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 167
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 167

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 168
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 168

Gln Gln Tyr Gly Thr Ser Pro Arg Thr
1 5

<210> 169
<211> 5
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 169

Thr Tyr Gly Met His
1 5

<210> 170
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 170

Val Ile Trp Phe Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 171
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 171

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

<210> 172
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 172

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 173
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 173

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 174
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 174

Gln Gln Tyr Tyr Ser Pro Pro Leu Thr
1 5

<210> 175
<211> 5
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 175

Asp Tyr Trp Met Ser
1 5

<210> 176
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 176

Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Ala Ala Tyr Tyr Val Asp Ser Val Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 177
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 177

Asp Ala His Tyr Tyr Asp Arg Asn Arg Asn Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Phe
1 5 10 15

Asp Phe

<210> 178
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 178

Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ala Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 179
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 179

Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 180
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 180

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Arg Thr
1 5

<210> 181
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 181

Ser Gly Asn Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 182
<211> 16
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 182

Arg Met Ser Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 183
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 183

Glu Ser Gly Ser Ser Trp Gln Asn His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 184
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 184

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 185
<211> 5

<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 185

Asn Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 186
<211> 16
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 186

Gly Ile Ser Ser Asp Gly Asn Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 187
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 187

Glu Ser Gly Arg Trp Gly Gly Gly Thr Leu Tyr Gly Ala His Tyr
1 5 10 15

<210> 188
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 188

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Asn Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Thr

<210> 189
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 189

Gln Gln Tyr Tyr Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 190
<211> 5
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 190

Asp Tyr Asn Val His
1 5

<210> 191
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 191

Arg Ile Ser Pro Asn Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 192
<211> 12
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 192

Gly His Cys Asp Gly Thr Thr Cys Ser Arg Ala Tyr
1 5 10

<210> 193
<211> 16
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 193

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Arg Ser Gly His Lys Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 194
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 194

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 195
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 195

Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Trp Thr
1 5

<210> 196

<211> 5
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 196

Gly Tyr Tyr Leu His
1 5

<210> 197
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 197

Trp Val Asn Pro Arg Ser Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 198
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 198

Gly Arg Ile Pro Asp Val Thr Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 199
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 199

Lys Ser Ser Glu Ser Leu Leu Tyr Asp Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 200
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 200

Gln Gln Tyr Phe Ser Thr Pro Trp Thr
1 5

<210> 201
<211> 5

<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 201

Asp Tyr Trp Thr Ala
1 5

<210> 202
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 202

Ile Ile Tyr Ser Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr His Pro Ser Val Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 203
<211> 13
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 203

Leu Asp Ala Arg Val Asp Ala Gly Trp Gln Leu Asp Ser
1 5 10

<210> 204
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 204

Lys Ser Ser Gln Ser Val Phe Ser Arg Asp Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 205
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 205

Trp Ala Ser Ser Arg Glu Ser
1 5

<210> 206
<211> 9
<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 206

Gln His Tyr Phe Asn Thr Pro His Asn
1 5

<210> 207

<211> 5

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 207

Asn Tyr Trp Ile Gly
1 5

<210> 208

<211> 17

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 208

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Pro Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 209

<211> 12

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 209

Val Gly Arg Pro Ser Lys Gly Gly Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 210

<211> 17

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 210

Glu Ser Ser Gln Thr Leu Leu Tyr Ser Ser Asn Glu Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 211

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 211

Trp Ala Ser Thr Pro Glu Ser
1 5

<210> 212

<211> 9

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 212

Gln Gln Tyr Tyr Asn Ser Pro Tyr Thr
1 5

<210> 213

<211> 5

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 213

Asp Ser Tyr Met Ser
1 5

<210> 214

<211> 17

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 214

Tyr Ile Ser Arg Ser Ser Ser His Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 215

<211> 17

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 215

Val Gln Thr Thr Met Ile Glu Gly Lys Thr Lys Leu Asn Tyr Phe Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 216

<211> 17

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 216

Glu Ser Ser His Ser Leu Leu Tyr Arg Ser Asn Asn Arg Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 217

<211> 9

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 217

Gln Gln Phe Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 218

<211> 17

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 218

Glu Ser Ser His Ser Leu Leu Tyr Arg Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 219

<211> 5

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 219

Lys Ala Trp Met Ser
1 5

<210> 220

<211> 19

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 220

Arg Ile Lys Ser Lys Val Asp Gly Glu Thr Thr Asp Tyr Ala Ala Pro
1 5 10 15

Val Arg Gly

<210> 221

<211> 13

<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 221

Leu Ile His Cys Asp Leu Ser Ala Cys Leu Pro His Phe
1 5 10

<210> 222
<211> 5
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 222

Asn Tyr Trp Ile Ala
1 5

<210> 223
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 223

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Thr Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 224
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 224

Leu Pro Arg Thr Asp Gly Asp Asn Ser Ile Gly Tyr Phe Glu Tyr
1 5 10 15

<210> 225
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 225

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Ser Glu Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 226
<211> 9
<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 226

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 227

<211> 5

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 227

Ser Tyr Ser Met Asn
1 5

<210> 228

<211> 17

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 228

Tyr Ile Ser Ser Ser Thr Thr Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 229

<211> 12

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 229

Val Pro Ala Pro Arg Leu Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr
1 5 10

<210> 230

<211> 12

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 230

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 231

<211> 9

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 231

Gln Gln Tyr Gly Thr Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 232
<211> 5
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 232

Asp Ala Trp Met Ser
1 5

<210> 233
<211> 19
<212> БЕЛОК
<213> homo sapiens

<400> 233

Arg Ile Lys Ser Lys Asn Val Gly Glu Thr Thr Asp Tyr Ala Glu His
1 5 10 15

Val Arg Gly

<210> 234
<211> 8
<212> БЕЛОК
<213> homo sapiens

<400> 234

Gly Leu Gly Gly Gly Thr Tyr Gly
1 5

<210> 235
<211> 16
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 235

Arg Ser Ser Ala Gly Leu Arg Asn Asn Asp Gly Asp Ile Leu Leu Ser
1 5 10 15

<210> 236
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> homo sapiens

<400> 236

Arg Val Ser Arg Arg Asp Ser
1 5

<210> 237
<211> 5

<212> БЕЛОК
<213> homo sapiens

<400> 237

Met Arg Gly Pro Tyr
1 5

<210> 238
<211> 5
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 238

Ile Tyr Glu Met Asn
1 5

<210> 239
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 239

Tyr Ile Thr Asn Arg Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 240
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 240

Pro Arg Ile Gly Ala Arg Val Phe Asp Val
1 5 10

<210> 241
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 241

Lys Ser Ser Gln Thr Leu Leu Tyr Lys Ser Asn Asn Glu Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 242
<211> 9
<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 242

Gln Gln Tyr Phe Thr Thr Ala Leu Thr
1 5

<210> 243

<211> 5

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 243

Asp His Trp Ile Gly
1 5

<210> 244

<211> 17

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 244

Ile Ile Phe Pro Glu Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Gly Ser Phe Glu
1 5 10 15

Gly

<210> 245

<211> 12

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 245

Val Ser Val Val Arg Lys Gly Gly Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 246

<211> 17

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 246

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Thr Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 247

<211> 17

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 247

Ile Ile Phe Pro Gly Asp Ser Asp Ile Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Glu
1 5 10 15

Gly

<210> 248

<211> 12

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 248

Val Ala Val Val Arg Lys Gly Gly Trp Phe Asp Ser
1 5 10

<210> 249

<211> 17

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 249

Lys Ser Thr Gln Ser Leu Leu Trp Ser Ala Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 250

<211> 5

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 250

Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5

<210> 251

<211> 17

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 251

Ile Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Asn Ala Ser Leu Glu
1 5 10 15

Gly

<210> 252

<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 252

Arg Asp Arg Asn Cys Ser Gly Thr Thr Cys Tyr Pro Arg Trp Phe Asp
1 5 10 15

Ser

<210> 253
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 253

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Tyr Ser Gly Asn Ser Lys Asp Phe Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 254
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 254

Trp Ala Ser Thr Arg Asp Ser
1 5

<210> 255
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 255

His Gln Tyr His Ser Thr Pro Leu Ser
1 5

<210> 256
<211> 296
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 256

gaggtgcagc tggtggagtc cgggggaggc ttagttcagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctactgga tgcactgggt ccgccaagct 120
ccagggaagg ggctggtgtg ggtctcacgt attaatagtg atgggagtag cacaagctac 180
gcggactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc aagaga

296

<210> 257
<211> 107
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 257

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

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

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

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

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

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

Thr Arg Gly Arg Ser Tyr Gly Phe Phe Asp Tyr
100 105

<210> 258
<211> 288
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 258

gaaattgtgt tgacgcagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat gatgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtcta ttactgtcag cagcgtagca actggcat 288

<210> 259
<211> 98
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 259

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ile Ile Ser Ser Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Gln Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

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

Arg Thr

<210> 260
<211> 296
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 260
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggagggc gtgggtccagc ctgggagggc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 261
<211> 113
<212> БЕЛЮК
<213> Homo sapiens

<400> 261

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

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

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

Ala Val Ile Trp Phe Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50

55

60

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

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

Ala Arg Asp Trp Trp Glu Ala Gly Cys Arg Pro Cys Tyr Phe Phe Asp
100 105 110

Tyr

<210> 262
<211> 305
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 262
gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca ttactgggc atctaccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtact 300
cctcc 305

<210> 263
<211> 103
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 263
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Val Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Pro Pro Leu Thr
100

<210> 264
<211> 296
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 264
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg gactggaata tgtttcagct attagtagta atgggggtag cacatattat 180
gcaaactctg tgaagggcag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
cttcaaatgg gcagcctgag agctgaggac atggctgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 265
<211> 116
<212> БЕЛОР
<213> Homo sapiens

<400> 265

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

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

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

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

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Glu Asn Ser Leu Asn
65 70 75 80

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

Ala Lys Asp Ala His Tyr Tyr Asp Arg Asn Arg Asn Asn Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Tyr Phe Asp Phe
115

<210> 266
<211> 287
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 266
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctgggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggcctcc 287

<210> 267
<211> 97
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 267
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ala Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Arg
85 90 95

Thr

<210> 268
<211> 291
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 268
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctgggtg ctccatcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgc 120
cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaaccggt ccctcaagag tgcagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccttgaagc tgagctctgt gaccgctggac gcggccgtgt attactgtgc g 291

<210> 269
<211> 116
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 269

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

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

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

Trp Ile Gly Arg Met Ser Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Glu Ser Gly Ser Ser Trp Gln Asn His Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Gly Met Asp Val
115

<210> 270
<211> 103
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 270

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

Glu Arg Ala Asn Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
100

<210> 271
<211> 296
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 271
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggct cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaga 296

<210> 272
<211> 112
<212> БЕЛОР
<213> Homo sapiens

<400> 272

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

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

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

Ser Gly Ile Ser Ser Asp Gly Asn Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Lys Glu Ser Gly Arg Trp Gly Gly Gly Thr Leu Tyr Gly Ala His Tyr
100 105 110

<210> 273
<211> 103
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 273

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Asn
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Ser Pro Leu Thr
100

<210> 274
<211> 296
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 274

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggata caccttcacc ggctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta acagtgggtg cacaaactat 180
gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 275
<211> 110
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 275

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

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

<210> 276
 <211> 302
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 276
 gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
 tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcggggc 180
 tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
 cc 302

<210> 277
 <211> 102
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 277

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

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

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

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

Leu Gln Thr Pro Trp Thr
100

<210> 278
<211> 296
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 278
caggtccagc ttgtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg cttctggata caccttcact agctatgcta tgcattgggt gcgccaggcc 120
cccggacaaa ggcttgagtg gatgggatgg atcaacgctg gcaatggtaa cacaaaatat 180
tcacagaagt tccagggcag agtcaccatt accagggaca catccgcgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggctgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 279
<211> 109
<212> БЕЛЮК
<213> Homo sapiens

<400> 279
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Trp Val Asn Pro Arg Ser Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Pro Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Val Gly Arg Ile Pro Asp Val Thr Ala Phe Asp Ile
100 105

<210> 280
<211> 103
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 280

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Glu Ser Leu Leu Tyr Asp
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Phe Ser Thr Pro Trp Thr
100

<210> 281
<211> 296
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 281
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc cgggggagtc tctgaagatc 60
tcctgtaagg gttctggata cagctttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120
cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180
agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240
ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gagaca 296

<210> 282
<211> 111
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 282

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ile Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Asp Ala Arg Val Asp Ala Gly Trp Gln Leu Asp Ser
100 105 110

<210> 283
<211> 103
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 283

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Phe Ser Arg
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Phe Phe Trp Ala Ser Ser Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Asp Asn Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln His
85 90 95

Tyr Phe Asn Thr Pro His Asn
100

<210> 284

<211> 110
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 284

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Pro Phe
50 55 60

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

Leu Glu Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Gly Arg Pro Ser Lys Gly Gly Trp Phe Asp Pro
100 105 110

<210> 285
<211> 103
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 285

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Glu Ser Ser Gln Thr Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Ser Trp Ala Ser Thr Pro Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Asn Ser Pro Tyr Thr
100

<210> 286
<211> 296
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 286
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggaggggc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat cgcgcaggct 120
ccaggaagg ggctggagtg ggtttcatatc attagtagta gtagtagtta cacaactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 287
<211> 115
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 287
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asp Ser
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Arg Ser Ser Ser His Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Val Gln Thr Thr Met Ile Glu Gly Lys Thr Lys Leu Asn Tyr
100 105 110
Phe Asp Tyr
115

<210> 288
<211> 103
<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 288

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

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Glu Ser Ser His Ser Leu Leu Tyr Arg
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Phe Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr
100

<210> 289

<211> 115

<212> BEJOK

<213> Homo sapiens

<400> 289

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

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

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Arg Ser Ser Ser His Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Val Gln Thr Thr Met Ile Glu Gly Lys Thr Lys Leu Asn Tyr

100

105

110

Phe Asp Tyr
115

<210> 290
<211> 103
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 290

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

Glu Arg Val Thr Ile Ser Cys Glu Ser Ser His Ser Leu Leu Tyr Arg
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Phe Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr
100

<210> 291
<211> 302
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 291
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtaaagc ctgggggggtc ccttagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt aacgcctgga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccaggggaagg ggctggagtg ggttggccgt attaaaagca aaactgatgg tgggacaaca 180
gactacgctg caccctgtaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc aaaaaacacg 240
ctgtatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtaccaca 300
ga 302

<210> 292
<211> 111
<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 292

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

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

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

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

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

Leu Gln Met Thr Gly Leu Arg Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Thr Thr Leu Ile His Cys Asp Leu Ser Ala Cys Leu Pro His Phe
100 105 110

<210> 293

<211> 103

<212> BEJOK

<213> Homo sapiens

<400> 293

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

Glu Arg Val Thr Ile Ser Cys Glu Ser Ser His Ser Leu Leu Tyr Arg
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Phe Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr

<210> 294
 <211> 294
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 294
 gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc cgggggagtc tctgaagatc 60
 tcctgtaagg gttctggata cagctttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120
 cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180
 agcccgctcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240
 ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gaga 294

<210> 295
 <211> 113
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 295
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Cys Met
 35 40 45
 Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Thr Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Val Ser Thr Thr Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Ser Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Leu Pro Arg Thr Asp Gly Asp Asn Ser Ile Gly Tyr Phe Glu
 100 105 110

Tyr

<210> 296
 <211> 103
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 296

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe Thr
100

<210> 297

<211> 296

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 297

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggct cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtagtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa ctactgtat 240

ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 298

<211> 108

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 298

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

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

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

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Thr Thr Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Val Pro Ala Pro Arg Leu Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr
100 105

<210> 299
<211> 290
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 299
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcacctcc 290

<210> 300
<211> 98
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 300

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

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

Leu Thr

<210> 301
<211> 302
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 301
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggagcc ttggtaaagc ctgggggggtc ccttagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt aacgcctgga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg ggctggagtg ggttggccgt attaaaagca aaactgatgg tgggacaaca 180
gactacgtg caccctgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc aaaaaacacg 240
ctgtatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtaccaca 300
ga 302

<210> 302
<211> 108
<212> БЕЖОК
<213> Homo sapiens

<400> 302
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Val Phe Thr Asp Ala
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Arg Ile Lys Ser Lys Asn Val Gly Glu Thr Thr Asp Tyr Ala Glu
50 55 60
His Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ala Arg Asp Asp Ser Asn Arg Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Ser Asn Leu Lys Ile Asp Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Thr Thr Gly Leu Gly Gly Gly Thr Tyr Gly
100 105

<210> 303
<211> 302
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 303
gatgttgatga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcaggggtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagggtac acactggcct 300
cc 302

<210> 304
<211> 98
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 304
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Ala Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Ala Gly Leu Arg Asn Asn
20 25 30
Asp Gly Asp Ile Leu Leu Ser Trp Phe His Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Arg Arg Leu Phe Tyr Arg Val Ser Arg Arg Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Asn Gly Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile
65 70 75 80
Asn Ser Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Arg Gly
85 90 95

Pro Tyr

<210> 305
<211> 296
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 305
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agttatgaaa tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatatc attagtagta gtggtagtac catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcaactgtat 240

<210> 306
 <211> 108
 <212> БЕЖОК
 <213> Homo sapiens

<400> 306

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Pro Arg Ile Gly Ala Arg Val Phe Asp Val
 100 105

<210> 307
 <211> 103
 <212> БЕЖОК
 <213> Homo sapiens

<400> 307

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Leu Leu Tyr Lys
 20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Phe Thr Thr Ala Leu Thr
100

<210> 308
<211> 296
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 308
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60
tcctgtaagg gttctggata cagctttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120
cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180
agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240
ctgcagtgga gcagcctgaa ggccctcgac accgccatgt attactgtgc gagaca 296

<210> 309
<211> 110
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 309
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Val Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Glu Ala Ser Gly Tyr Met Phe Leu Asp His
20 25 30

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

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

Glu Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Arg Ser Val Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ser Val Val Arg Lys Gly Gly Trp Phe Asp Pro
100 105 110

<210> 310
<211> 103
<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 310

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Thr
20 25 30

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

Thr Pro Lys Leu Leu Ile Ile Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Asn Ser Pro Tyr Thr
100

<210> 311

<211> 110

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 311

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Glu Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Ala Asp His
20 25 30

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

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

Glu Gly Gln Val Thr Ile Ser Val Asp Arg Ser Val Ser Thr Ala Phe
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Val Val Arg Lys Gly Gly Trp Phe Asp Ser

100

105

110

<210> 312
 <211> 103
 <212> БЕЖОК
 <213> Homo sapiens

<400> 312

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Thr Gln Ser Leu Leu Trp Ser
 20 25 30

Ala Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Arg Gln Lys Pro Arg Gln
 35 40 45

Thr Pro Glu Leu Leu Ile Thr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

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

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

Tyr Tyr Asn Ser Pro Tyr Thr
 100

<210> 313
 <211> 115
 <212> БЕЖОК
 <213> Homo sapiens

<400> 313

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Leu Ala Ser Gly Tyr Asp Phe Ala Ser Tyr
 20 25 30

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

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

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

Leu Gln Trp Thr Ser Leu Lys Val Ser Asp Thr Gly Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Asp Arg Asn Cys Ser Gly Thr Thr Cys Tyr Pro Arg Trp
100 105 110

Phe Asp Ser
115

<210> 314
<211> 103
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 314

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Tyr Ser
20 25 30

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

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

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

Ile Ser Arg Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Leu Tyr Tyr Cys His Gln
85 90 95

Tyr His Ser Thr Pro Leu Ser
100

<210> 315
<211> 19
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (9) .. (9)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (12) .. (12)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 315

Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg
1 5 10 15

Ser Arg Thr

<210> 316

<211> 19

<212> БЕЛОК

<213> синтетическая

<400> 316

Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg
1 5 10 15

Ser Arg Thr

<210> 317

<211> 18

<212> БЕЛОК

<213> синтетическая

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (9) .. (9)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (11) .. (11)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 317

Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro
1 5 10 15

Thr Arg

<210> 318

<211> 18

<212> БЕЛОК

<213> синтетическая

<400> 318

Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro
1 5 10 15

Thr Arg

<210> 319
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 319

Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu
1 5 10 15

Pro Thr

<210> 320
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 320

Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu
1 5 10 15

Pro Thr

<210> 321
<211> 68
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 321

Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly
1 5 10 15

Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr
20 25 30

Pro Pro Thr Arg Glu Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro
35 40 45

Lys Ser Pro Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro
50 55 60

Met Pro Asp Leu
65

<210> 322
<211> 19
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11) .. (11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (12) .. (12)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 322

Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr Ala Glu
1 5 10 15

Asp Val Thr

<210> 323
<211> 20
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11) .. (11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (12) .. (12)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (13) .. (13)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 323

Pro Gly Ser Glu Thr Ser Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr Ala Glu Asp
1 5 10 15

Val Thr Ala Pro
20

<210> 324
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 324

Ser Glu Thr Ser Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr Ala Glu Asp Val Thr
1 5 10 15

Ala Pro

<210> 325
<211> 62
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 325

Gly Leu Lys Glu Ser Pro Leu Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu
1 5 10 15

Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr Ala Glu
20 25 30

Asp Val Thr Ala Pro Leu Val Asp Glu Gly Ala Pro Gly Lys Gln Ala
35 40 45

Ala Ala Gln Pro His Thr Glu Ile Pro Glu Gly Thr Thr Ala
50 55 60

<210> 326
<211> 24
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (17)..(17)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 326

Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met Val Asp
1 5 10 15

Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala
20

<210> 327
<211> 53
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 327

Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser
1 5 10 15

Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met Val
20 25 30

Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser Ala Ser Leu
35 40 45

Ala Lys Gln Gly Leu
50

<210> 328
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (18)..(18)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 328

Arg Glu Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro
1 5 10 15

Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr
20 25

<210> 329
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 329

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

Gln Thr

<210> 330
<211> 21
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11) .. (11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (14) .. (14)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 330

Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser Ala Lys
1 5 10 15

Ser Arg Leu Gln Thr
20

<210> 331
<211> 71
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 331

His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp
1 5 10 15

Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His
20 25 30

Lys Pro Gly Gly Gly Gln Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe
35 40 45

Lys Asp Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His
50 55 60

Val Pro Gly Gly Gly Asn Lys
65 70

<210> 332
<211> 16
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (6) .. (6)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 332

Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

<210> 333
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (8) .. (8)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (12) .. (12)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 333

Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser Ala
1 5 10 15

Lys Ser

<210> 334
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11) .. (11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (19) .. (19)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 334

Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser
1 5 10 15

Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr
20 25

<210> 335
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> Фосфорилирование
<222> (11) .. (12)
<223> Фосфорилирование серина в положении аминокислоты 11

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11) .. (11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 335

Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro
1 5 10 15

Gly Thr

<210> 336
<211> 19
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11) .. (11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (12) .. (12)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 336

Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro
1 5 10 15

Gly Thr Pro

<210> 337
<211> 22
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11) .. (11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (15)..(15)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 337

Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro
1 5 10 15

Gly Thr Pro Gly Ser Arg
20

<210> 338
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (18)..(18)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 338

Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro
1 5 10 15

Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr
20 25

<210> 339
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 339

Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly
1 5 10 15

Thr Pro

<210> 340
<211> 21
<212> БЕЛОК

<213> синтетическая

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (11) .. (11)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (14) .. (14)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 340

Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly
1 5 10 15

Thr Pro Gly Ser Arg
20

<210> 341

<211> 24

<212> БЕЛОК

<213> синтетическая

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (11) .. (11)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (14) .. (14)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 341

Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly
1 5 10 15

Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr
20

<210> 342

<211> 20

<212> БЕЛОК

<213> синтетическая

<400> 342

Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr
1 5 10 15

Pro Gly Ser Arg
20

<210> 343
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)

<400> 343

Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly
1 5 10 15

Ser Arg

<210> 344
<211> 21
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (14)..(14)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 344

Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly
1 5 10 15

Ser Arg Ser Arg Thr
20

<210> 345
<211> 24
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (17)..(17)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 345

Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly
1 5 10 15

Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu
20

<210> 346
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (19)..(19)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 346

Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly
1 5 10 15

Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr
20 25

<210> 347
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 347

Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser
1 5 10 15

Arg Thr

<210> 348
<211> 21
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (14) .. (14)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 348

Ser	Gly	Tyr	Ser	Ser	Pro	Gly	Ser	Pro	Gly	Thr	Pro	Gly	Ser	Arg	Ser
1				5					10					15	

Arg	Thr	Pro	Ser	Leu
			20	

<210> 349

<211> 23

<212> БЕЛОК

<213> синтетическая

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (11) .. (11)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (16) .. (16)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 349

Ser	Gly	Tyr	Ser	Ser	Pro	Gly	Ser	Pro	Gly	Thr	Pro	Gly	Ser	Arg	Ser
1				5					10					15	

Arg	Thr	Pro	Ser	Leu	Pro	Thr
			20			

<210> 350

<211> 25

<212> БЕЛОК

<213> синтетическая

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (11) .. (11)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (18) .. (18)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 350

Ser	Gly	Tyr	Ser	Ser	Pro	Gly	Ser	Pro	Gly	Thr	Pro	Gly	Ser	Arg	Ser
1				5					10					15	

Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro
20 25

<210> 351
<211> 20
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 351

Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser
1 5 10 15

Arg Thr Pro Ser
20

<210> 352
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 352

Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro
1 5 10 15

Ser Leu

<210> 353
<211> 20
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (13)..(13)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 353

Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro
1 5 10 15

Ser Leu Pro Thr

<210> 354
 <211> 22
 <212> БЕЛОК
 <213> синтетическая

<220>
 <221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
 <222> (11)..(11)
 <223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
 <221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
 <222> (15)..(15)
 <223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 354

Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro
 1 5 10 15

Ser Leu Pro Thr Pro Pro
 20

<210> 355
 <211> 24
 <212> БЕЛОК
 <213> синтетическая

<220>
 <221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
 <222> (11)..(11)
 <223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
 <221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
 <222> (17)..(17)
 <223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 355

Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro
 1 5 10 15

Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg
 20

<210> 356
 <211> 20
 <212> БЕЛОК
 <213> синтетическая

<400> 356

Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro
 1 5 10 15

Ser Leu Pro Thr
20

<210> 357
<211> 20
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11) .. (11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (13) .. (13)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 357

Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu
1 5 10 15

Pro Thr Pro Pro
20

<210> 358
<211> 22
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11) .. (11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (15) .. (15)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 358

Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu
1 5 10 15

Pro Thr Pro Pro Thr Arg
20

<210> 359
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (18)..(18)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 359

Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu
1 5 10 15

Pro Thr Pro Pro Thr Arg Glu Pro Lys
20 25

<210> 360
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 360

Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met
1 5 10 15

Val Asp

<210> 361
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (17)..(17)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 361

Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met
1 5 10 15

Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala

<210> 362
 <211> 19
 <212> БЕЛОК
 <213> синтетическая

<400> 362

Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met Val
 1 5 10 15

Asp Ser Pro

<210> 363
 <211> 18
 <212> БЕЛОК
 <213> синтетическая

<220>
 <221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
 <222> (11)..(11)
 <223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 363

Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met Val Asp
 1 5 10 15

Ser Pro

<210> 364
 <211> 20
 <212> БЕЛОК
 <213> синтетическая

<400> 364

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

Leu Ala Thr Leu
 20

<210> 365
 <211> 18
 <212> БЕЛОК
 <213> синтетическая

<220>
 <221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
 <222> (11)..(11)
 <223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 365

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

Leu Ala

<210> 366

<211> 23

<212> БЕЛОК

<213> синтетическая

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (11)..(11)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (16)..(16)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 366

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

Leu Ala Asp Glu Val Ser Ala
20

<210> 367

<211> 68

<212> БЕЛОК

<213> синтетическая

<400> 367

Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly
1 5 10 15

Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr
20 25 30

Pro Pro Thr Arg Glu Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro
35 40 45

Lys Ser Pro Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro
50 55 60

Met Pro Asp Leu
65

<210> 368
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 368

Arg Glu Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro
1 5 10 15

Ser Ser

<210> 369
<211> 22
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (15)..(15)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 369

Arg Glu Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro
1 5 10 15

Ser Ser Ala Lys Ser Arg
20

<210> 370
<211> 24
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (17)..(17)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 370

Arg Glu Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro
1 5 10 15

Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln
20

<210> 371
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11) .. (11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 371

Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser Ala Lys
1 5 10 15

Ser Arg

<210> 372
<211> 20
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11) .. (11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (13) .. (13)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 372

Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser Ala Lys
1 5 10 15

Ser Arg Leu Gln
20

<210> 373
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11) .. (11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 373

Ala	Val	Val	Arg	Thr	Pro	Pro	Lys	Ser	Pro	Ser	Ser	Ala	Lys	Ser	Arg
1				5					10					15	

Leu Gln

<210> 374
<211> 19
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (12)..(12)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 374

Ala	Val	Val	Arg	Thr	Pro	Pro	Lys	Ser	Pro	Ser	Ser	Ala	Lys	Ser	Arg
1				5					10					15	

Leu Gln Thr

<210> 375
<211> 20
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 375

His	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Ser	Val	Gln	Ile	Val	Tyr	Lys	Pro	Val	Asp
1				5					10					15	

Leu Ser Lys Val
20

<210> 376
<211> 20
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 376

Val	Tyr	Lys	Pro	Val	Asp	Leu	Ser	Lys	Val	Thr	Ser	Lys	Cys	Gly	Ser
1				5					10					15	

Leu Gly Asn Ile
20

<210> 377
<211> 20
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 377

Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Glu
20

<210> 378
<211> 20
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 378

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

Asp Phe Lys Asp
20

<210> 379
<211> 20
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 379

Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp Arg Val Gln Ser Lys Ile
1 5 10 15

Gly Ser Leu Asp
20

<210> 380
<211> 21
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 380

Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro
1 5 10 15

Gly Gly Gly Asn Lys
20

<210> 381
<211> 20
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 381

Gly Leu Lys Glu Ser Pro Leu Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu
1 5 10 15

Glu Pro Gly Ser
20

<210> 382

<211> 20

<212> БЕЛОК

<213> синтетическая

<400> 382

Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser Asp Ala Lys
1 5 10 15

Ser Thr Pro Thr
20

<210> 383

<211> 18

<212> БЕЛОК

<213> синтетическая

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (11)..(11)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 383

Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr Ala Glu
1 5 10 15

Asp Val

<210> 384

<211> 20

<212> БЕЛОК

<213> синтетическая

<400> 384

Glu Thr Ser Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr Ala Glu Asp Val Thr Ala
1 5 10 15

Pro Leu Val Asp
20

<210> 385

<211> 20

<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 385

Ala Glu Asp Val Thr Ala Pro Leu Val Asp Glu Gly Ala Pro Gly Lys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Ala
20

<210> 386
<211> 22
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 386

Glu Gly Ala Pro Gly Lys Gln Ala Ala Ala Gln Pro His Thr Glu Ile
1 5 10 15

Pro Glu Gly Thr Thr Ala
20

<210> 387
<211> 20
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 387

Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly
1 5 10 15

Ser Arg Ser Arg
20

<210> 388
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (16) .. (16)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (19) .. (19)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 388

Ala Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser
1 5 10 15

Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr
20 25

<210> 389
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (16)..(16)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (19)..(19)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 389

Glu Ala Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser
1 5 10 15

Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr
20 25

<210> 390
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (16)..(16)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (19)..(19)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 390

Glu Pro Ala Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser
1 5 10 15

Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr
20 25

<210> 391
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (16)..(16)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (19)..(19)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 391

Glu Pro Pro Ala Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser
1 5 10 15

Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr
20 25

<210> 392
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (16)..(16)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (19)..(19)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 392

Glu Pro Pro Lys Ala Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser
1 5 10 15

Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr
20 25

<210> 393
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (16)..(16)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (18)..(18)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 393

Glu Pro Pro Lys Ser Ala Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser

1 5 10 15

Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr
20 25

<210> 394
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (16)..(16)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (19)..(19)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 394

Glu Pro Pro Lys Ser Gly Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser
1 5 10 15

Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr
20 25

<210> 395
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (16)..(16)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (19)..(19)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 395

Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Ala Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser
1 5 10 15

Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr
20 25

<210> 396
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (16) .. (16)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (19) .. (19)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 396

Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ala Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser
1 5 10 15

Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr
20 25

<210> 397
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (16) .. (16)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (19) .. (19)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 397

Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Ala Tyr Ser Ser Pro Gly Ser
1 5 10 15

Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr
20 25

<210> 398
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (16) .. (16)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (19) .. (19)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 398

Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Ala Ser Ser Pro Gly Ser
1 5 10 15

Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr
20 25

<210> 399
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (16)..(16)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (19)..(19)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 399

Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Ser Pro Gly Ser
1 5 10 15

Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr
20 25

<210> 400
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (16)..(16)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (19)..(19)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 400

Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ala Pro Gly Ser
1 5 10 15

Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr
20 25

<210> 401
<211> 26
<212> БЕЛОК

<213> синтетическая

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (16) .. (16)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (19) .. (19)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 401

Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Ala Gly Ser
1 5 10 15

Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr
20 25

<210> 402

<211> 26

<212> БЕЛОК

<213> синтетическая

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (16) .. (16)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (19) .. (19)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 402

Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Ala Ser
1 5 10 15

Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr
20 25

<210> 403

<211> 26

<212> БЕЛОК

<213> синтетическая

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (19) .. (19)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 403

Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ala
1 5 10 15

Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr
20 25

<210> 404
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (16) .. (16)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (19) .. (19)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 404

Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ala Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr
20 25

<210> 405
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (16) .. (16)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (19) .. (19)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 405

Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser
1 5 10 15

Pro Ala Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr
20 25

<210> 406
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (16) .. (16)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 406

Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser
1 5 10 15

Pro Gly Ala Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr
20 25

<210> 407
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (16) .. (16)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (19) .. (19)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 407

Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser
1 5 10 15

Pro Gly Thr Ala Gly Ser Arg Ser Arg Thr
20 25

<210> 408
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (16) .. (16)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (19) .. (19)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 408

Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser
1 5 10 15

Pro Gly Thr Pro Ala Ser Arg Ser Arg Thr

<210> 409
 <211> 26
 <212> БЕЛОК
 <213> синтетическая

<220>
 <221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
 <222> (16) .. (16)
 <223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
 <221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
 <222> (19) .. (19)
 <223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 409

Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Pro Gly Thr Pro Gly Ala Arg Ser Arg Thr
 20 25

<210> 410
 <211> 26
 <212> БЕЛОК
 <213> синтетическая

<220>
 <221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
 <222> (16) .. (16)
 <223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
 <221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
 <222> (19) .. (19)
 <223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 410

Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Pro Gly Thr Pro Gly Ser Ala Ser Arg Thr
 20 25

<210> 411
 <211> 26
 <212> БЕЛОК
 <213> синтетическая

<220>
 <221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
 <222> (16) .. (16)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (19) .. (19)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 411

Glu	Pro	Pro	Lys	Ser	Gly	Asp	Arg	Ser	Gly	Tyr	Ser	Ser	Pro	Gly	Ser
1				5					10					15	

Pro	Gly	Thr	Pro	Gly	Ser	Arg	Ala	Arg	Thr
			20					25	

<210> 412

<211> 26

<212> БЕЛОК

<213> синтетическая

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (16) .. (16)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (19) .. (19)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 412

Glu	Pro	Pro	Lys	Ser	Gly	Asp	Arg	Ser	Gly	Tyr	Ser	Ser	Pro	Gly	Ser
1				5					10					15	

Pro	Gly	Thr	Pro	Gly	Ser	Arg	Ser	Ala	Thr
			20					25	

<210> 413

<211> 26

<212> БЕЛОК

<213> синтетическая

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (16) .. (16)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (19) .. (19)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 413

Glu	Pro	Pro	Lys	Ser	Gly	Asp	Arg	Ser	Gly	Tyr	Ser	Ser	Pro	Gly	Ser
1				5					10					15	

Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Ala
20 25

<210> 414
<211> 24
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (17)..(17)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 414

Ala His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met Val Asp
1 5 10 15

Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala
20

<210> 415
<211> 24
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (17)..(17)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 415

Arg Ala Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met Val Asp
1 5 10 15

Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala
20

<210> 416
<211> 24
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (17)..(17)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 416

Arg	His	Ala	Ser	Asn	Val	Ser	Ser	Thr	Gly	Ser	Ile	Asp	Met	Val	Asp
1				5					10					15	

Ser	Pro	Gln	Leu	Ala	Thr	Leu	Ala
							20

<210> 417
<211> 24
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (17)..(17)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 417

Arg	His	Leu	Ala	Asn	Val	Ser	Ser	Thr	Gly	Ser	Ile	Asp	Met	Val	Asp
1				5					10					15	

Ser	Pro	Gln	Leu	Ala	Thr	Leu	Ala
							20

<210> 418
<211> 24
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (17)..(17)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 418

Arg	His	Leu	Ser	Ala	Val	Ser	Ser	Thr	Gly	Ser	Ile	Asp	Met	Val	Asp
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

1 5 10 15

Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala
20

<210> 419
<211> 24
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (17)..(17)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 419

Arg His Leu Ser Asn Ala Ser Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met Val Asp
1 5 10 15

Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala
20

<210> 420
<211> 24
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (17)..(17)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 420

Arg His Leu Ser Asn Val Ala Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met Val Asp
1 5 10 15

Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala
20

<210> 421
<211> 24
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (17)..(17)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 421

Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ala Thr Gly Ser Ile Asp Met Val Asp
1 5 10 15

Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala
20

<210> 422
<211> 24
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (17)..(17)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 422

Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Ala Gly Ser Ile Asp Met Val Asp
1 5 10 15

Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala
20

<210> 423
<211> 24
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (18)..(18)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 423

Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Ala Ser Ile Asp Met Val Asp
1 5 10 15

Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala
20

<210> 424
<211> 24
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (17)..(17)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 424

Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ala Ile Asp Met Val Asp
1 5 10 15

Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala
20

<210> 425
<211> 24
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (17)..(17)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 425

Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser Ala Asp Met Val Asp
1 5 10 15

Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala
20

<210> 426
<211> 24
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (17)..(17)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 426

Arg	His	Leu	Ser	Asn	Val	Ser	Ser	Thr	Gly	Ser	Ile	Ala	Met	Val	Asp
1				5					10					15	

Ser	Pro	Gln	Leu	Ala	Thr	Leu	Ala
			20				

<210> 427
<211> 24
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (17)..(17)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 427

Arg	His	Leu	Ser	Asn	Val	Ser	Ser	Thr	Gly	Ser	Ile	Asp	Ala	Val	Asp
1				5					10					15	

Ser	Pro	Gln	Leu	Ala	Thr	Leu	Ala
			20				

<210> 428
<211> 24
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (17)..(17)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 428

Arg	His	Leu	Ser	Asn	Val	Ser	Ser	Thr	Gly	Ser	Ile	Asp	Met	Ala	Asp
1				5					10					15	

Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala
20

<210> 429
<211> 24
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11) .. (11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (17) .. (17)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 429

Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met Val Ala
1 5 10 15

Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala
20

<210> 430
<211> 24
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11) .. (11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 430

Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met Val Asp
1 5 10 15

Ala Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala
20

<210> 431
<211> 24
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11) .. (11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (17) .. (17)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 431

Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met Val Asp
1 5 10 15

Ser Ala Gln Leu Ala Thr Leu Ala
20

<210> 432
<211> 24
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11) .. (11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (17) .. (17)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 432

Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met Val Asp
1 5 10 15

Ser Pro Ala Leu Ala Thr Leu Ala
20

<210> 433
<211> 24
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11) .. (11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (17) .. (17)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 433

Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met Val Asp
1 5 10 15

Ser Pro Gln Ala Ala Thr Leu Ala

<210> 434
 <211> 24
 <212> БЕЛОК
 <213> синтетическая

<220>
 <221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
 <222> (11) .. (11)
 <223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
 <221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
 <222> (17) .. (17)
 <223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 434

Arg	His	Leu	Ser	Asn	Val	Ser	Ser	Thr	Gly	Ser	Ile	Asp	Met	Val	Asp
1				5					10					15	

Ser	Pro	Gln	Leu	Ala	Ala	Leu	Ala
			20				

<210> 435
 <211> 24
 <212> БЕЛОК
 <213> синтетическая

<220>
 <221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
 <222> (11) .. (11)
 <223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
 <221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
 <222> (17) .. (17)
 <223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 435

Arg	His	Leu	Ser	Asn	Val	Ser	Ser	Thr	Gly	Ser	Ile	Asp	Met	Val	Asp
1				5					10					15	

Ser	Pro	Gln	Leu	Ala	Thr	Ala	Ala
			20				

<210> 436
 <211> 25
 <212> БЕЛОК
 <213> синтетическая

<220>
 <221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
 <222> (11) .. (11)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (18) .. (18)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 436

Arg	Ala	Pro	Lys	Lys	Val	Ala	Val	Val	Arg	Thr	Pro	Pro	Lys	Ser	Pro
1				5					10					15	

Ser	Ser	Ala	Lys	Ser	Arg	Leu	Gln	Thr
			20					25

<210> 437

<211> 25

<212> БЕЛОК

<213> синтетическая

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (11) .. (11)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (18) .. (18)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 437

Arg	Glu	Ala	Lys	Lys	Val	Ala	Val	Val	Arg	Thr	Pro	Pro	Lys	Ser	Pro
1				5					10					15	

Ser	Ser	Ala	Lys	Ser	Arg	Leu	Gln	Thr
			20					25

<210> 438

<211> 25

<212> БЕЛОК

<213> синтетическая

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (11) .. (11)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (18) .. (18)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 438

Arg	Glu	Pro	Ala	Lys	Val	Ala	Val	Val	Arg	Thr	Pro	Pro	Lys	Ser	Pro
1				5					10					15	

Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr
20 25

<210> 439
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (18)..(18)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 439

Arg Glu Pro Lys Ala Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro
1 5 10 15

Pro Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr
20 25

<210> 440
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (18)..(18)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 440

Arg Glu Pro Lys Lys Ala Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro
1 5 10 15

Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr
20 25

<210> 441
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (18)..(18)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 441

Arg Glu Pro Lys Lys Val Ala Ala Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro
1 5 10 15

Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr
20 25

<210> 442
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (18)..(18)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 442

Arg Glu Pro Lys Lys Val Ala Val Ala Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro
1 5 10 15

Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr
20 25

<210> 443
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (18)..(18)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 443

Arg Glu Pro Lys Lys Val Ala Val Val Ala Thr Pro Pro Lys Ser Pro

1 5 10 15

Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr
20 25

<210> 444
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (18)..(18)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 444

Arg Glu Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Ala Pro Pro Lys Ser Pro
1 5 10 15

Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr
20 25

<210> 445
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (18)..(18)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 445

Arg Glu Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Ala Pro Lys Ser Pro
1 5 10 15

Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr
20 25

<210> 446
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (18)..(18)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 446

Arg Glu Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Ala
1 5 10 15

Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr
20 25

<210> 447
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (18)..(18)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 447

Arg Glu Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Ala Ser Pro
1 5 10 15

Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr
20 25

<210> 448
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (18)..(18)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 448

Arg Glu Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ala Pro
1 5 10 15

Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr
20 25

<210> 449
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11) .. (11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (18) .. (18)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 449

Arg Glu Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Ala
1 5 10 15

Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr
20 25

<210> 450
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11) .. (11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (18) .. (18)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 450

Arg Glu Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro
1 5 10 15

Ala Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr
20 25

<210> 451
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 451

Arg	Glu	Pro	Lys	Lys	Val	Ala	Val	Val	Arg	Thr	Pro	Pro	Lys	Ser	Pro
1				5					10					15	

Ser	Ala	Ala	Lys	Ser	Arg	Leu	Gln	Thr
			20					25

<210> 452
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (18)..(18)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 452

Arg	Glu	Pro	Lys	Lys	Val	Ala	Val	Val	Arg	Thr	Pro	Pro	Lys	Ser	Pro
1				5					10					15	

Ser	Ser	Ala	Ala	Ser	Arg	Leu	Gln	Thr
				20				25

<210> 453
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (18)..(18)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 453

Arg	Glu	Pro	Lys	Lys	Val	Ala	Val	Val	Arg	Thr	Pro	Pro	Lys	Ser	Pro
1				5					10					15	

Ser	Ser	Ala	Lys	Ala	Arg	Leu	Gln	Thr
			20					25

<210> 454
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11) .. (11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (18) .. (18)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 454

Arg Glu Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro
1 5 10 15

Ser Ser Ala Lys Ser Ala Leu Gln Thr
20 25

<210> 455
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11) .. (11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (18) .. (18)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 455

Arg Glu Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro
1 5 10 15

Ser Ser Ala Lys Ser Arg Ala Gln Thr
20 25

<210> 456
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11) .. (11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (18)..(18)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 456

Arg Glu Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro
1 5 10 15

Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu Ala Thr
20 25

<210> 457
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (11)..(11)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (18)..(18)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 457

Arg Glu Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro
1 5 10 15

Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln Ala
20 25

<210> 458
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 458

His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp
1 5 10 15

Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly
20 25

<210> 459
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 459

Ala Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp

1 5 10 15

Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly
20 25

<210> 460
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 460

His Ala Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp
1 5 10 15

Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly
20 25

<210> 461
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 461

His Val Ala Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp
1 5 10 15

Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly
20 25

<210> 462
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 462

His Val Pro Ala Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp
1 5 10 15

Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly
20 25

<210> 463
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 463

His Val Pro Gly Ala Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp
1 5 10 15

Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly

20

25

<210> 464
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 464

His Val Pro Gly Gly Ala Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp
1 5 10 15

Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly
20 25

<210> 465
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 465

His Val Pro Gly Gly Gly Ala Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp
1 5 10 15

Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly
20 25

<210> 466
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 466

His Val Pro Gly Gly Gly Ser Ala Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp
1 5 10 15

Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly
20 25

<210> 467
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 467

His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Ala Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp
1 5 10 15

Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly
20 25

<210> 468

<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 468

His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Val Tyr Lys Pro Val Asp
1 5 10 15

Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly
20 25

<210> 469
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 469

His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Ala Tyr Lys Pro Val Asp
1 5 10 15

Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly
20 25

<210> 470
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 470

His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Ala Lys Pro Val Asp
1 5 10 15

Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly
20 25

<210> 471
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 471

His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Ala Pro Val Asp
1 5 10 15

Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly
20 25

<210> 472
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 472

His	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Ser	Val	Gln	Ile	Val	Tyr	Lys	Ala	Val	Asp
1				5					10					15	

Leu	Ser	Lys	Val	Thr	Ser	Lys	Cys	Gly
			20					25

<210> 473

<211> 25

<212> БЕЛОК

<213> синтетическая

<400> 473

His	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Ser	Val	Gln	Ile	Val	Tyr	Lys	Pro	Ala	Asp
1				5					10					15	

Leu	Ser	Lys	Val	Thr	Ser	Lys	Cys	Gly
			20					25

<210> 474

<211> 25

<212> БЕЛОК

<213> синтетическая

<400> 474

His	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Ser	Val	Gln	Ile	Val	Tyr	Lys	Pro	Val	Ala
1				5					10					15	

Leu	Ser	Lys	Val	Thr	Ser	Lys	Cys	Gly
			20					25

<210> 475

<211> 25

<212> БЕЛОК

<213> синтетическая

<400> 475

His	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Ser	Val	Gln	Ile	Val	Tyr	Lys	Pro	Val	Asp
1				5					10					15	

Ala	Ser	Lys	Val	Thr	Ser	Lys	Cys	Gly
			20					25

<210> 476

<211> 25

<212> БЕЛОК

<213> синтетическая

<400> 476

His	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Ser	Val	Gln	Ile	Val	Tyr	Lys	Pro	Val	Asp
1				5					10					15	

Leu Ala Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly
20 25

<210> 477
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 477

His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp
1 5 10 15

Leu Ser Ala Val Thr Ser Lys Cys Gly
20 25

<210> 478
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 478

His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp
1 5 10 15

Leu Ser Lys Ala Thr Ser Lys Cys Gly
20 25

<210> 479
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 479

His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp
1 5 10 15

Leu Ser Lys Val Ala Ser Lys Cys Gly
20 25

<210> 480
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 480

His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp
1 5 10 15

Leu Ser Lys Val Thr Ala Lys Cys Gly
20 25

<210> 481
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 481

His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp
1 5 10 15

Leu Ser Lys Val Thr Ser Ala Cys Gly
20 25

<210> 482
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 482

His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp
1 5 10 15

Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Ala Gly
20 25

<210> 483
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 483

His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp
1 5 10 15

Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Ala
20 25

<210> 484
<211> 20
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 484

Ala Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser Asp Ala Lys
1 5 10 15

Ser Thr Pro Thr
20

<210> 485
<211> 20

<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 485

Thr Ala Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser Asp Ala Lys
1 5 10 15

Ser Thr Pro Thr
20

<210> 486
<211> 20
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 486

Thr Glu Ala Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser Asp Ala Lys
1 5 10 15

Ser Thr Pro Thr
20

<210> 487
<211> 20
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 487

Thr Glu Asp Ala Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser Asp Ala Lys
1 5 10 15

Ser Thr Pro Thr
20

<210> 488
<211> 20
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 488

Thr Glu Asp Gly Ala Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser Asp Ala Lys
1 5 10 15

Ser Thr Pro Thr
20

<210> 489
<211> 20
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 489

Thr Glu Asp Gly Ser Ala Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser Asp Ala Lys
1 5 10 15

Ser Thr Pro Thr
20

<210> 490
<211> 20
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 490

Thr Glu Asp Gly Ser Glu Ala Pro Gly Ser Glu Thr Ser Asp Ala Lys
1 5 10 15

Ser Thr Pro Thr
20

<210> 491
<211> 20
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 491

Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Ala Gly Ser Glu Thr Ser Asp Ala Lys
1 5 10 15

Ser Thr Pro Thr
20

<210> 492
<211> 20
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 492

Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Ala Ser Glu Thr Ser Asp Ala Lys
1 5 10 15

Ser Thr Pro Thr
20

<210> 493
<211> 20
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 493

Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ala Glu Thr Ser Asp Ala Lys
1 5 10 15

Ser Thr Pro Thr
20

<210> 494
<211> 20
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 494

Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Ala Thr Ser Asp Ala Lys
1 5 10 15

Ser Thr Pro Thr
20

<210> 495
<211> 20
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 495

Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Ala Ser Asp Ala Lys
1 5 10 15

Ser Thr Pro Thr
20

<210> 496
<211> 20
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 496

Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ala Asp Ala Lys
1 5 10 15

Ser Thr Pro Thr
20

<210> 497
<211> 20
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 497

Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser Ala Ala Lys
1 5 10 15

Ser Thr Pro Thr
20

<210> 498
<211> 20
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 498

Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser Asp Ala Ala
1 5 10 15

Ser Thr Pro Thr
20

<210> 499
<211> 20
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 499

Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser Asp Ala Lys
1 5 10 15

Ala Thr Pro Thr
20

<210> 500
<211> 20
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 500

Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser Asp Ala Lys
1 5 10 15

Ser Ala Pro Thr
20

<210> 501
<211> 20
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 501

Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser Asp Ala Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ala Thr
20

<210> 502
<211> 20
<212> БЕЛОК

<213> синтетическая

<400> 502

Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser Asp Ala Lys
1 5 10 15

Ser Thr Pro Ala
20

<210> 503

<211> 25

<212> БЕЛОК

<213> синтетическая

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (7) .. (7)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 503

His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp
1 5 10 15

Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly
20 25

<210> 504

<211> 25

<212> БЕЛОК

<213> синтетическая

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (12) .. (12)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 504

His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp
1 5 10 15

Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly
20 25

<210> 505

<211> 25

<212> БЕЛОК

<213> синтетическая

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (18) .. (18)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 505

His	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Ser	Val	Gln	Ile	Val	Tyr	Lys	Pro	Val	Asp
1				5					10					15	

Leu	Ser	Lys	Val	Thr	Ser	Lys	Cys	Gly
			20					25

<210> 506

<211> 25

<212> БЕЛОК

<213> синтетическая

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (21) .. (21)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 506

His	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Ser	Val	Gln	Ile	Val	Tyr	Lys	Pro	Val	Asp
1				5					10					15	

Leu	Ser	Lys	Val	Thr	Ser	Lys	Cys	Gly
			20					25

<210> 507

<211> 25

<212> БЕЛОК

<213> синтетическая

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (22) .. (22)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 507

His	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Ser	Val	Gln	Ile	Val	Tyr	Lys	Pro	Val	Asp
1				5					10					15	

Leu	Ser	Lys	Val	Thr	Ser	Lys	Cys	Gly
			20					25

<210> 508

<211> 25

<212> БЕЛОК

<213> синтетическая

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (7) .. (7)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (12) .. (12)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 508

His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp
1 5 10 15

Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly
20 25

<210> 509
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (7) .. (7)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (18) .. (18)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 509

His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp
1 5 10 15

Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly
20 25

<210> 510
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (7) .. (7)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (21) .. (21)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 510

His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp
1 5 10 15

Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly

<210> 511
 <211> 25
 <212> БЕЛОК
 <213> синтетическая

<220>
 <221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
 <222> (7) .. (7)
 <223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
 <221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
 <222> (22) .. (22)
 <223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 511

His	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Ser	Val	Gln	Ile	Val	Tyr	Lys	Pro	Val	Asp
1				5					10					15	

Leu	Ser	Lys	Val	Thr	Ser	Lys	Cys	Gly
			20					25

<210> 512
 <211> 25
 <212> БЕЛОК
 <213> синтетическая

<220>
 <221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
 <222> (12) .. (12)
 <223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
 <221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
 <222> (18) .. (18)
 <223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 512

His	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Ser	Val	Gln	Ile	Val	Tyr	Lys	Pro	Val	Asp
1				5					10					15	

Leu	Ser	Lys	Val	Thr	Ser	Lys	Cys	Gly
			20					25

<210> 513
 <211> 25
 <212> БЕЛОК
 <213> синтетическая

<220>
 <221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
 <222> (12) .. (12)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (21) .. (21)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 513

His	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Ser	Val	Gln	Ile	Val	Tyr	Lys	Pro	Val	Asp
1				5					10					15	

Leu	Ser	Lys	Val	Thr	Ser	Lys	Cys	Gly
			20					25

<210> 514

<211> 25

<212> БЕЛОК

<213> синтетическая

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (12) .. (12)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (22) .. (22)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 514

His	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Ser	Val	Gln	Ile	Val	Tyr	Lys	Pro	Val	Asp
1				5					10					15	

Leu	Ser	Lys	Val	Thr	Ser	Lys	Cys	Gly
			20					25

<210> 515

<211> 25

<212> БЕЛОК

<213> синтетическая

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (18) .. (18)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (21) .. (21)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 515

His	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Ser	Val	Gln	Ile	Val	Tyr	Lys	Pro	Val	Asp
1				5					10					15	

Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly
20 25

<210> 516
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (18) .. (18)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (22) .. (22)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 516

His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp
1 5 10 15

Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly
20 25

<210> 517
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (21) .. (21)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (22) .. (22)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 517

His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp
1 5 10 15

Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly
20 25

<210> 518
<211> 24
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<400> 518

Leu Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr
1 5 10 15

Ser Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr
20

<210> 519
<211> 24
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (24)..(24)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 519

Leu Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr
1 5 10 15

Ser Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr
20

<210> 520
<211> 24
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (16)..(16)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 520

Leu Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr
1 5 10 15

Ser Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr
20

<210> 521
<211> 24
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (14)..(14)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 521

Leu Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr

1 5 10 15

Ser Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr
20

<210> 522
<211> 24
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (9) .. (9)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 522

Leu Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr
1 5 10 15

Ser Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr
20

<210> 523
<211> 24
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (5) .. (5)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 523

Leu Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr
1 5 10 15

Ser Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr
20

<210> 524
<211> 24
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (21) .. (21)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 524

Leu Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr
1 5 10 15

Ser Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr
20

<210> 525
<211> 24
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (22) .. (22)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 525

Leu Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr
1 5 10 15

Ser Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr
20

<210> 526
<211> 24
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (17) .. (17)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 526

Leu Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr
1 5 10 15

Ser Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr
20

<210> 527
<211> 24
<212> БЕЛОК
<213> синтетическая

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (14) .. (14)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК
<222> (17) .. (17)
<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 527

Leu Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr
1 5 10 15

Ser Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr
20

<210> 528

<211> 24

<212> БЕЛОК

<213> синтетическая

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (14)..(14)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (16)..(16)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 528

Leu Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr
1 5 10 15

Ser Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr
20

<210> 529

<211> 24

<212> БЕЛОК

<213> синтетическая

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (16)..(16)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<220>

<221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ_ОСТАТОК

<222> (17)..(17)

<223> ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

<400> 529

Leu Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr
1 5 10 15

Ser Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr
20

<210> 530

<211> 23

<212> ДНК
 <213> синтетическая

<400> 530
 tctccgccgg tgagtctcga ggc 23

<210> 531
 <211> 26
 <212> ДНК
 <213> синтетическая

<400> 531
 tgtccctgga tgcaggctac tctagg 26

<210> 532
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> синтетическая

<400> 532
 agagtagcct gcatccaggg acag 24

<210> 533
 <211> 30
 <212> ДНК
 <213> синтетическая

<400> 533
 tctagatcat ttaccaggag agtgggagag 30

<210> 534
 <211> 34
 <212> ДНК
 <213> синтетическая

<400> 534
 tctcctggta aatgatctag agtttaaacc gctg 34

<210> 535
 <211> 25
 <212> БЕЛОК
 <213> синтетическая

<400> 535

Ala Thr Gly Gly Cys Cys Cys Ala Cys Thr Ala Cys Gly Thr Gly Ala
 1 5 10 15

Ala Cys Cys Ala Thr Cys Ala Cys Cys
 20 25

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Моноклональное антитело, при этом антитело связывается с отложениями тау-белка в ткани головного мозга человека с AD.

2. Антитело по п. 1, где антитело является химерным антителом, содержащим антигенсвязывающую переменную область из антитела человека, которая специфично связывается с тау-белком, и рекомбинантную константную область IgG1 человека, и при этом химерное антитело является отличным от антитела человека.

3. Антитело по п. 1, где антитело является химерным антителом, содержащим антигенсвязывающую переменную область из антитела человека, которая специфично связывается с тау-белком, и рекомбинантную константную область IgG1 человека, при этом константная область химерного антитела является отличной от константной области антитела человека.

4. Антитело по п. 1, где антитело является химерным антителом, содержащим встречающуюся в природе антигенсвязывающую переменную область человека, которая специфично связывается с тау-белком, и рекомбинантную константную область антитела IgG1 человека.

5. Антитело по п. 1, где антитело является химерным антителом, содержащим встречающиеся в природе переменные области человека легкой и тяжелой цепей из антитела человека и константные области тяжелой и легкой цепей рекомбинантного IgG1 человека.

6. Антитело по п. 1, где антитело является химерным антителом, содержащим переменные области тяжелой и легкой цепей из встречающегося в природе антитела человека и константные области тяжелой и легкой цепей рекомбинантного IgG1 человека.

7. Антитело по п. 1, где антитело является химерным антителом, содержащим переменные области тяжелой и легкой цепей из антитела человека и константные области тяжелой и легкой цепей рекомбинантного IgG1 человека.

8. Антитело по любому из пп. 1-7, где антитело а) связывается с отложениями тау-белка в ткани головного мозга

человека с AD, b) не связывается с тау-белком в нормальной ткани головного мозга человека и с) не связывается с отложениями тау-белка в ткани головного мозга с прогрессирующим надъядерным параличом (PSP).

9. Антитело по п. 8, где антитело является фосфоспецифичным.

10. Антитело по п. 8 или п 9, где моноклональное антитело связывается с пептидом, содержащим аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:315 или SEQ ID NO:353, и не связывается с пептидом, содержащим аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 316 или SEQ ID NO:356.

11. Антитело по любому из пп. 8-10, где антитело выбрано из группы, состоящей из а) антитела, содержащего CDR1-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:163, CDR2-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:164 и CDR3-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:165, CDR1-область легкой цепи с SEQ ID NO:166, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:167 и CDR3-область легкой цепи с SEQ ID NO:168; b) антитела, содержащего CDR1-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:169, CDR2-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:170 и CDR3-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:171, CDR1-область легкой цепи с SEQ ID NO:172, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:173 и CDR3-область легкой цепи с SEQ ID NO:174.

12. Антитело по любому из пп. 8-11, содержащее антигенсвязывающий участок VH с SEQ ID NO:87 и антигенсвязывающий участок VL с SEQ ID NO:88.

13. Антитело по любому из пп. 8-11, содержащее антигенсвязывающий участок VH с SEQ ID NO:91 и антигенсвязывающий участок VL с SEQ ID NO:92.

14. Антитело по любому из пп. 1-7, где антитело выбрано из группы, состоящей из а) антитела, содержащего CDR1-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:175, CDR2-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:176 и CDR3-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:177, CDR1-область легкой цепи с SEQ ID NO:178, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:179 и CDR3-область легкой цепи с SEQ ID NO:180, b) антитела, содержащего CDR1-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:181, CDR2-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:182 и CDR3-

область тяжелой цепи с SEQ ID NO:183, CDR1-область легкой цепи с SEQ ID NO:172, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:173 и CDR3-область легкой цепи с SEQ ID NO:184, с) антитела, содержащего CDR1-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:185, CDR2-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:186 и CDR3-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:187, CDR1-область легкой цепи с SEQ ID NO:188, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:173 и CDR3-область легкой цепи с SEQ ID NO:189, d) антитела, содержащего CDR1-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:190, CDR2-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:191 и CDR3-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:192, CDR1-область легкой цепи с SEQ ID NO:193, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:194 и CDR3-область легкой цепи с SEQ ID NO:195, e) антитела, содержащего CDR1-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:196, CDR2-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:197 и CDR3-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:198, CDR1-область легкой цепи с SEQ ID NO:199, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:173 и CDR3-область легкой цепи с SEQ ID NO:200, f) антитела, содержащего CDR1-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:213, CDR2-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:214 и CDR3-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:215, CDR1-область легкой цепи с SEQ ID NO:216, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:173 и CDR3-область легкой цепи с SEQ ID NO:217; g) антитела, содержащего CDR1-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:213, CDR2-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:214 и CDR3-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:215, CDR1-область легкой цепи с SEQ ID NO:218, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:174 и CDR3-область легкой цепи с SEQ ID NO:217; h) антитела, содержащего CDR1-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:219, CDR2-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:220 и CDR3-область тяжелой цепи с SEQ ID NO:221, CDR1-область легкой цепи с SEQ ID NO:218, CDR2-область легкой цепи с SEQ ID NO:173 и CDR3-область легкой цепи с SEQ ID NO:217.

15. Антитело по любому из пп. 1-7, содержащее антигенсвязывающий участок VH с SEQ ID NO:95 и антигенсвязывающий участок VL с SEQ ID NO:96.

16. Антитело по любому из пп. 1-7, содержащее антигенсвязывающий участок VH с SEQ ID NO:99 и

антигенсвязывающий участок VL с SEQ ID NO:100.

17. Антитело по любому из пп. 1-7, содержащее антигенсвязывающий участок VH с SEQ ID NO:103 и антигенсвязывающий участок VL с SEQ ID NO:104.

18. Антитело по любому из пп. 1-7, содержащее антигенсвязывающий участок VH с SEQ ID NO:107 и антигенсвязывающий участок VL с SEQ ID NO:108.

19. Антитело по любому из пп. 1-7, содержащее антигенсвязывающий участок VH с SEQ ID NO:111 и антигенсвязывающий участок VL с SEQ ID NO:112.

20. Антитело по любому из пп. 1-7, содержащее антигенсвязывающий участок VH с SEQ ID NO:123 и антигенсвязывающий участок VL с SEQ ID NO:124.

21. Антитело по любому из пп. 1-7, содержащее антигенсвязывающий участок VH с SEQ ID NO:127 и антигенсвязывающий участок VL с SEQ ID NO:128.

22. Антитело по любому из пп. 1-7, содержащее антигенсвязывающий участок VH с SEQ ID NO:131 и антигенсвязывающий участок VL с SEQ ID NO:132.

23. Антигенсвязывающий фрагмент антитела по любому из предыдущих пунктов 1-22.

24. Функциональный вариант антитела по любому из предыдущих пунктов 1-23.

25. Иммуноконъюгат, содержащий антитело по любому из пп. 1-22, и/или антигенсвязывающий фрагмент по п. 23, и/или функциональный вариант по п. 24, при этом иммуноконъюгат дополнительно содержит по меньшей мере одно терапевтическое средство и/или детектируемое средство.

26. Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая антитело по любому из пп. 1-22, антигенсвязывающий фрагмент по п. 23 и/или функциональный вариант по п. 24.

27. Вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по п. 26.

28. Клетка-хозяин, содержащая вектор по п. 27.

29. Способ получения антитела по любому из пп. 1-22, антигенсвязывающего фрагмента по п. 23 и/или функционального варианта по п. 24, включающий культивирование клетки-хозяина по

п. 28 и выделение антитела или его фрагмента, полученных с помощью клетки-хозяина.

30. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело по любому из пп. 1-22, антигенсвязывающий фрагмент по п. 23, функциональный вариант по п. 24 и/или иммуноконъюгат по п. 25, при этом фармацевтическая композиция дополнительно содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель.

31. Антитело по любому из пп. 1-22, антигенсвязывающий фрагмент по п. 23, функциональный вариант по п. 24, иммуноконъюгат по п. 25 или фармацевтическая композиция по п. 30 для применения в качестве лекарственного препарата.

32. Химерное антитело по любому из пп. 1-22, антигенсвязывающий фрагмент по п. 23, функциональный вариант по п. 24, иммуноконъюгат по п. 25 или фармацевтическая композиция по п. 30 для применения в профилактике, или лечении, или их комбинации в отношении болезни Альцгеймера, или расстройств памяти, и/или когнитивных расстройств, ассоциированных с тау-белком.

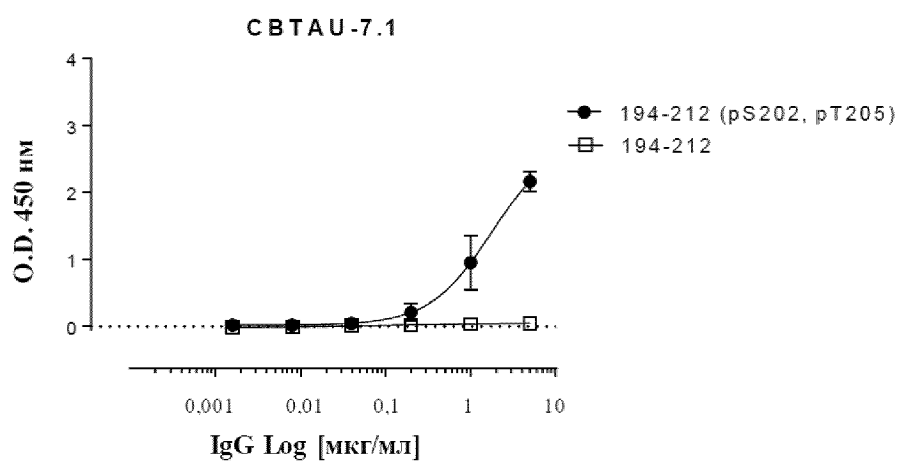
33. Набор, содержащий по меньшей мере одно химерное антитело по любому из пп. 1-22, антигенсвязывающий фрагмент по п. 23, функциональный вариант по п. 24, иммуноконъюгат по п. 25, или фармацевтическую композицию по п. 30, или их комбинацию.

34. Способ обнаружения или диагностики болезни Альцгеймера, или расстройств памяти, и/или когнитивных расстройств, ассоциированных с тау-белком, включающий а) осуществление анализа в отношении уровня антигена, представляющего собой тау-белок, в образце с применением химерного антитела по любому из пп. 1-22, антигенсвязывающего фрагмента по п. 23, функционального варианта по п. 24 или иммуноконъюгата по п. 25, б) обнаружение или диагностику болезни Альцгеймера, или расстройств памяти, и/или когнитивных расстройств с применением биологического образца от человека.

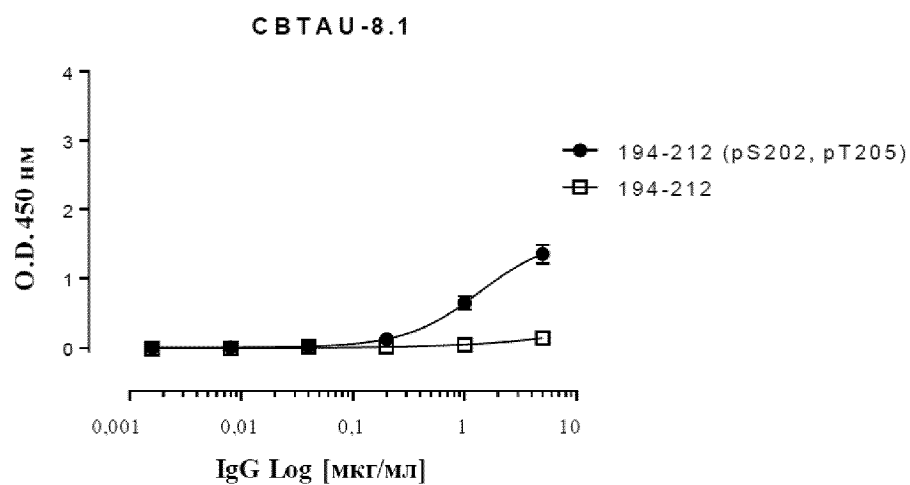
35. Способ по п. 34, где биологический образец от человека представляет собой периферическую кровь, сыворотку крови, плазму крови, мочу, спинномозговую жидкость, биоптат ткани,

операционный препарат, тонкоигольные пунктаты, аутопсийный материал, супернатант клеточной культуры, выделенные клетки, супернатант, полученный при ферментации, или гомогенат ткани.

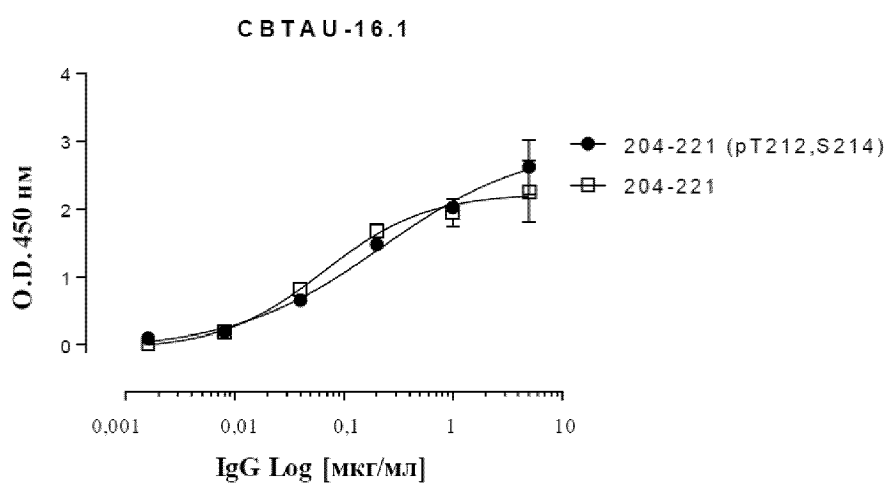
По доверенности



a)

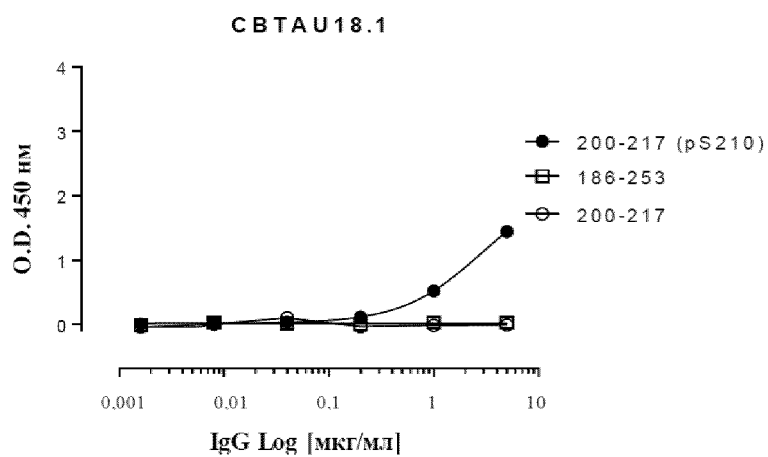


b)

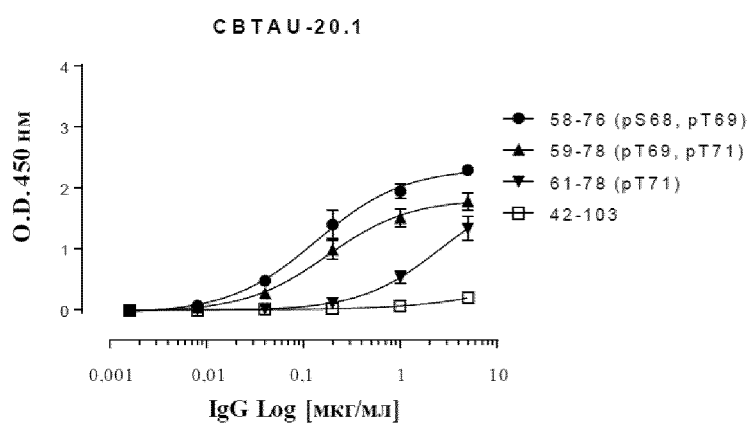


c)

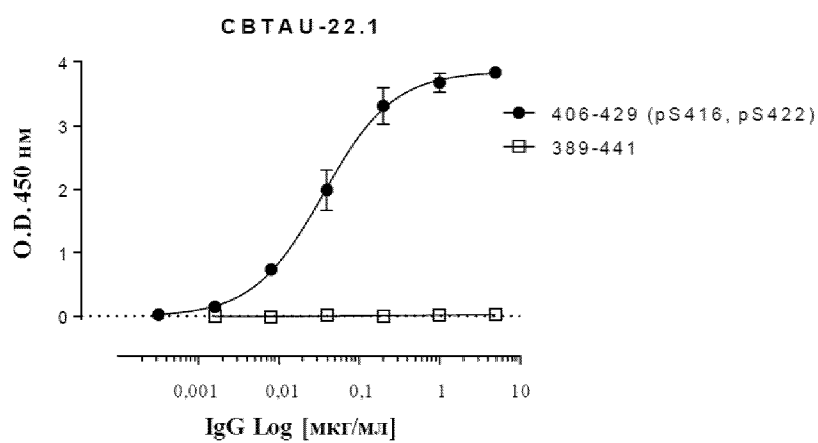
Фиг. 1 а-с



d)

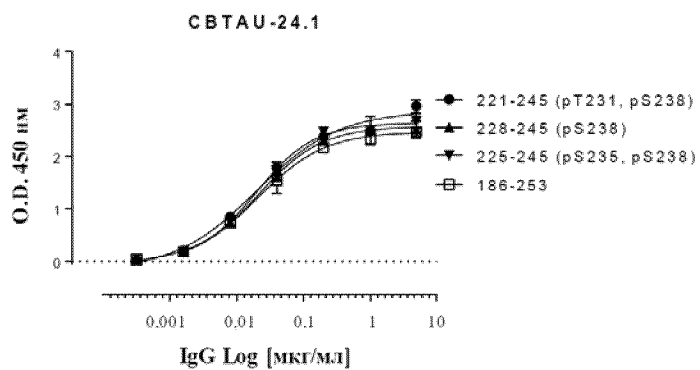


e)

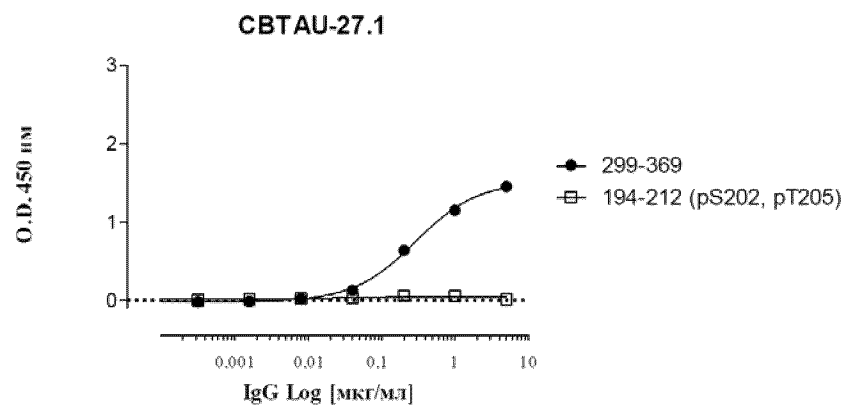


f)

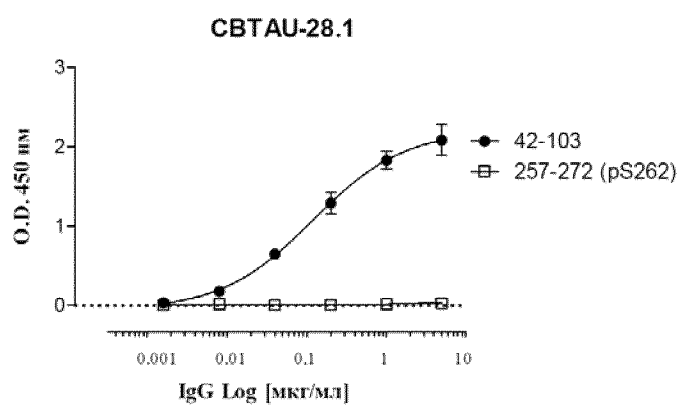
Фиг. 1 d-f



g)



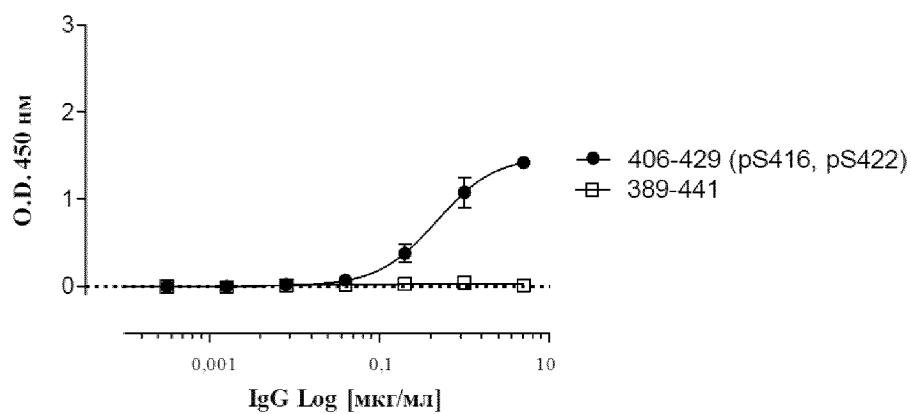
h)



i)

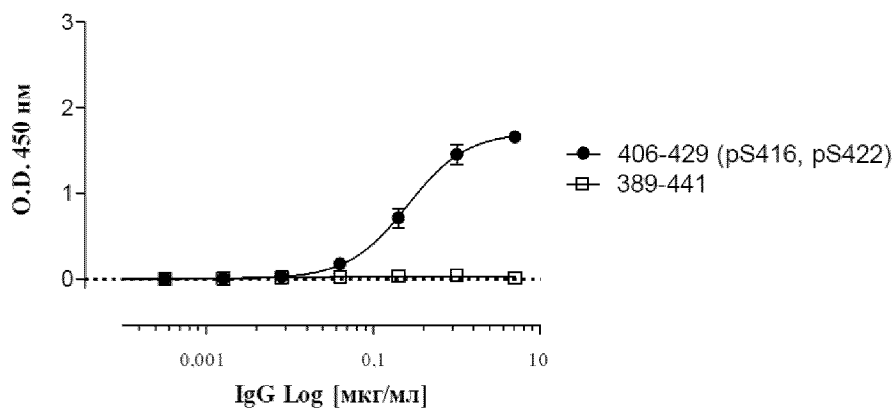
Фиг. 1 g-i

CBTAU-41.1



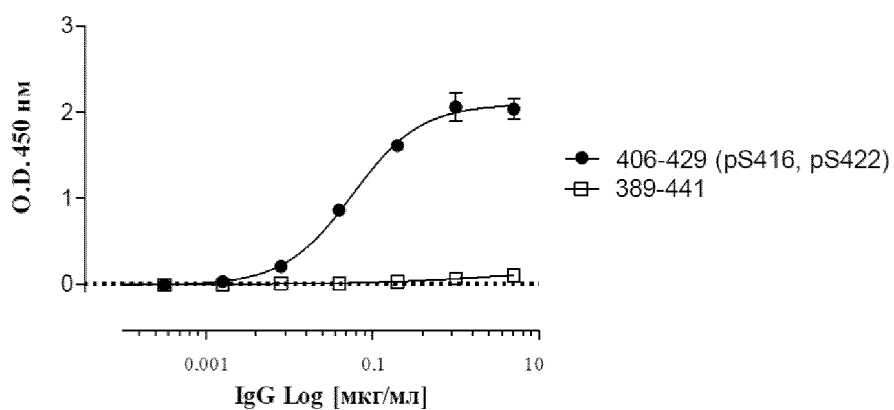
j)

CBTAU-41.2



k)

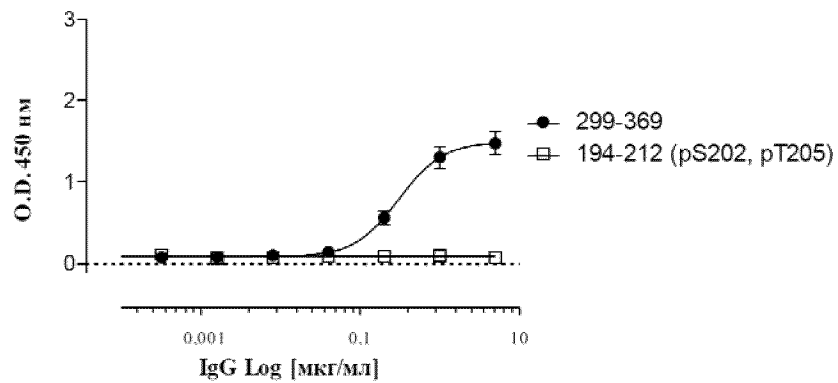
CBTAU-42.1



l)

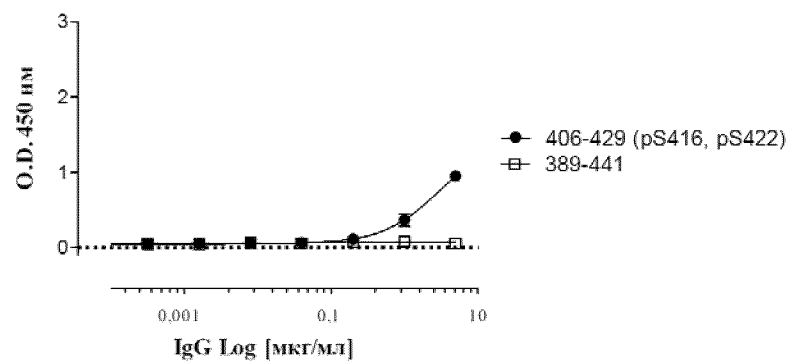
Фиг. 1 j-l

CBTAU-43.1



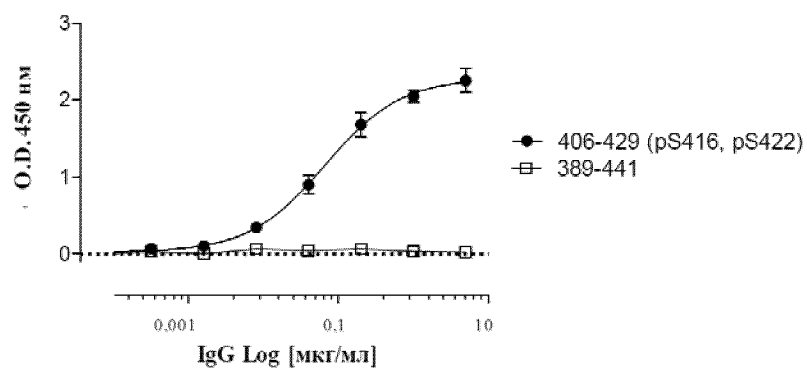
m)

CBTAU-44.1



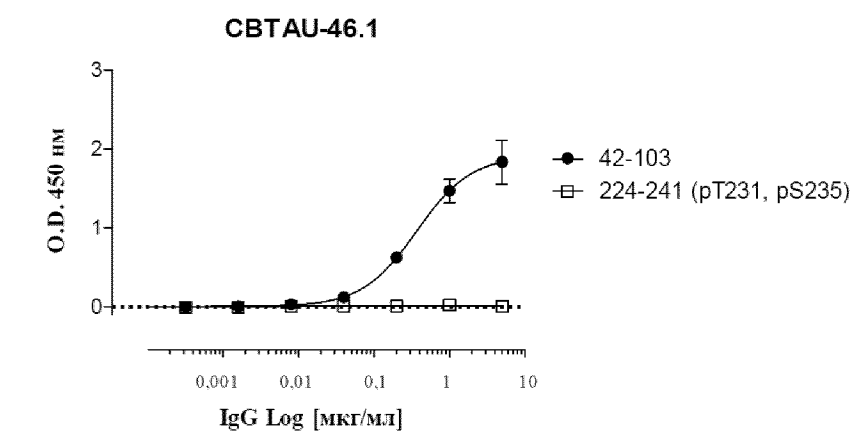
n)

CBTAU-45.1

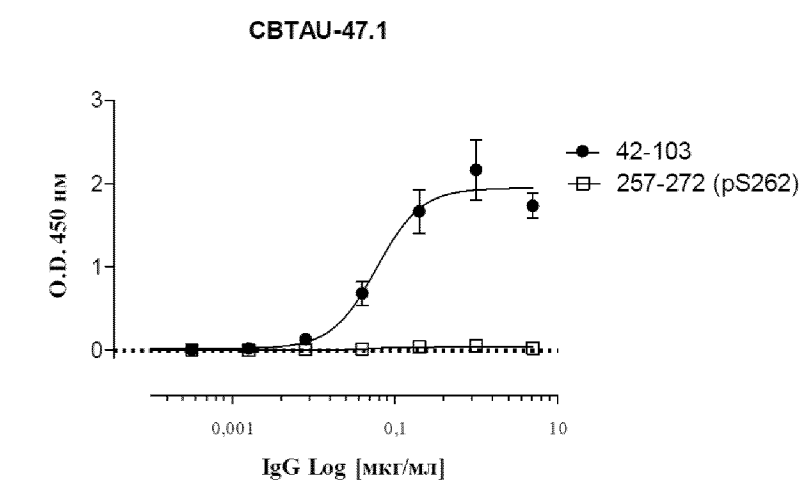


o)

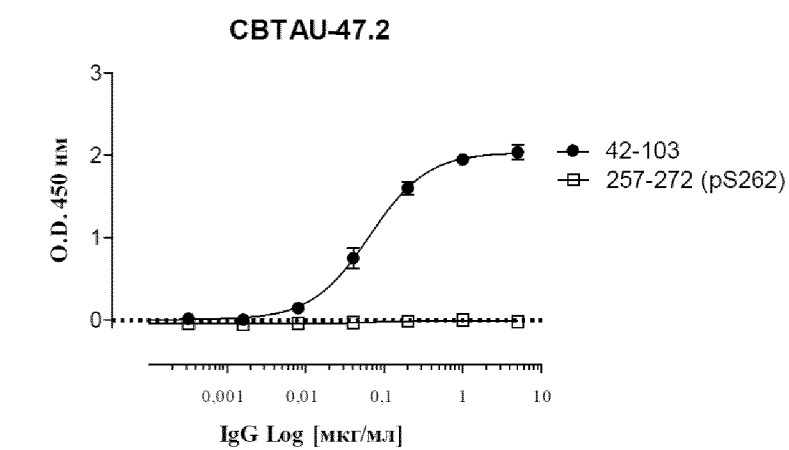
Фиг. 1 m-o



p)

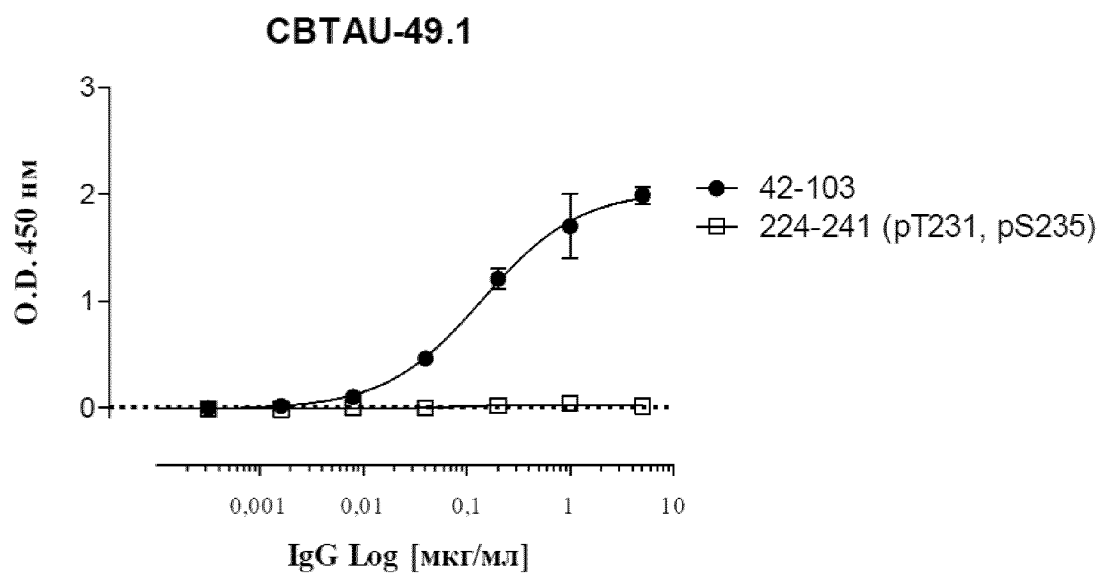


q)

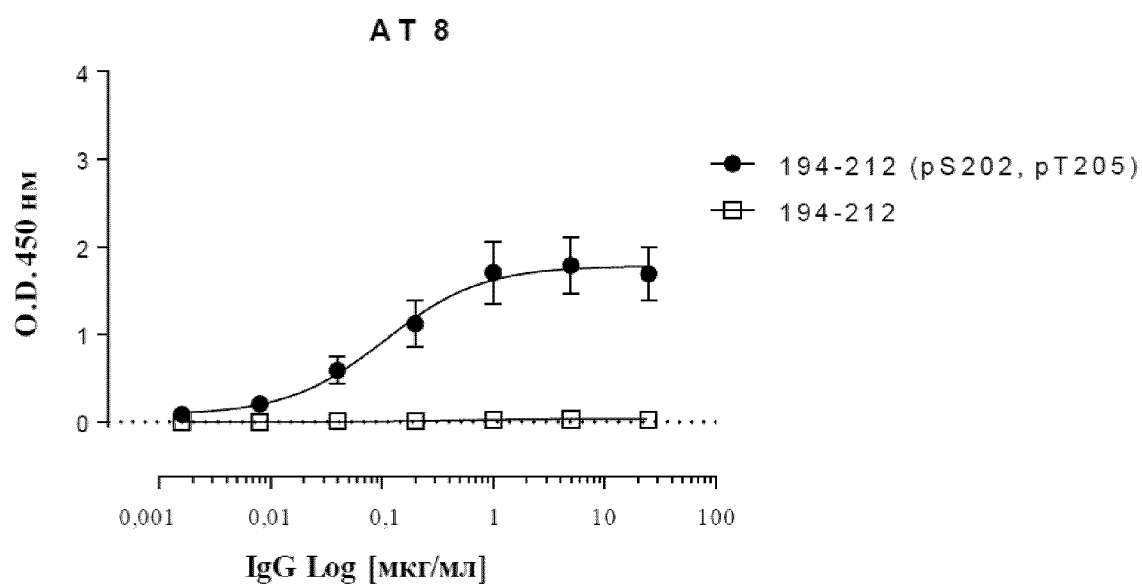


r)

Фиг. 1 p-r

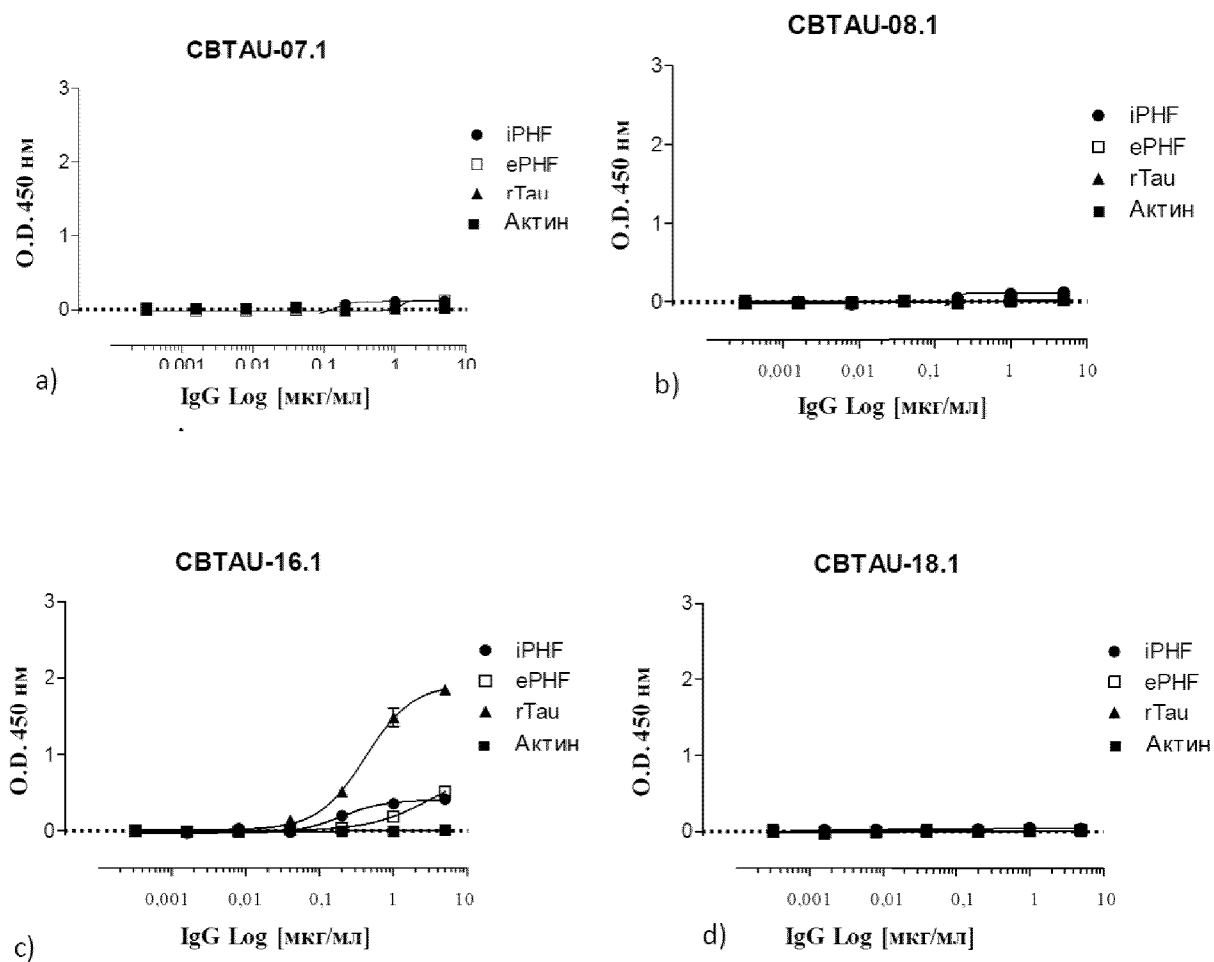


s)

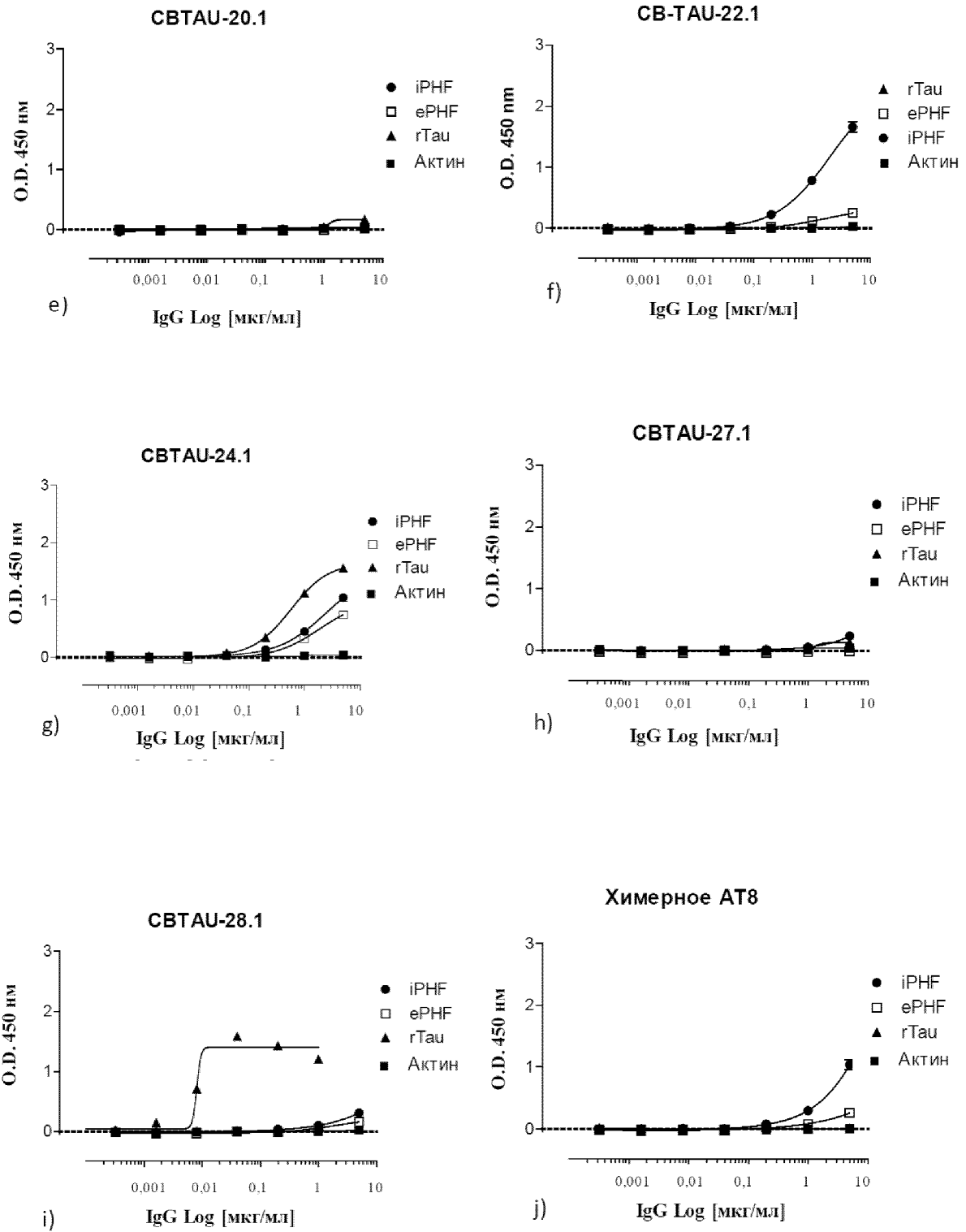


t)

Фиг. 1 s-t

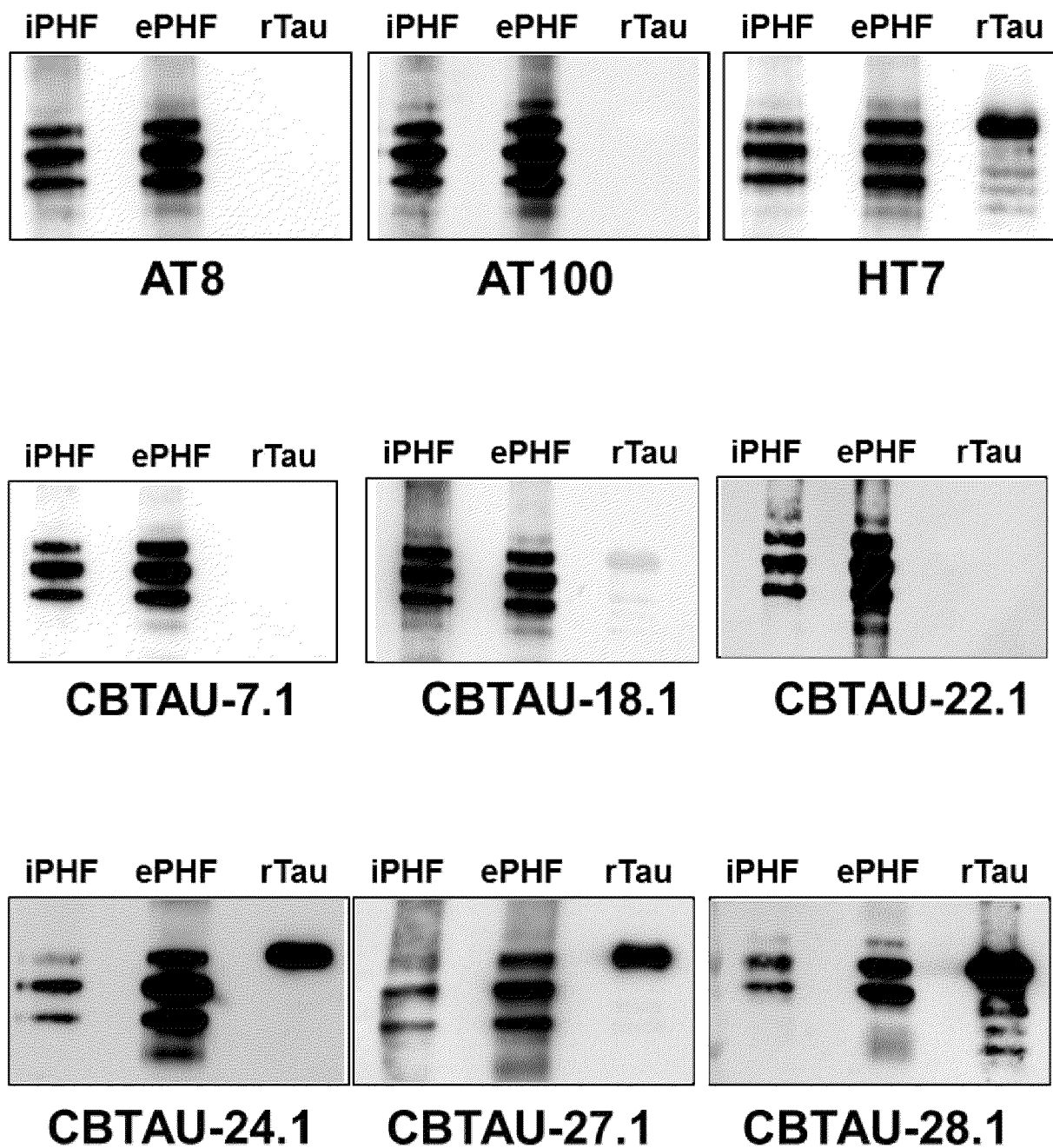


Фиг. 2 а–d

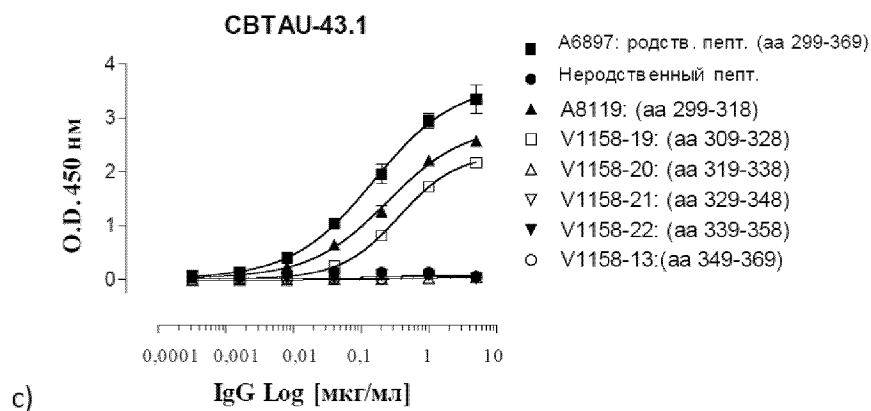
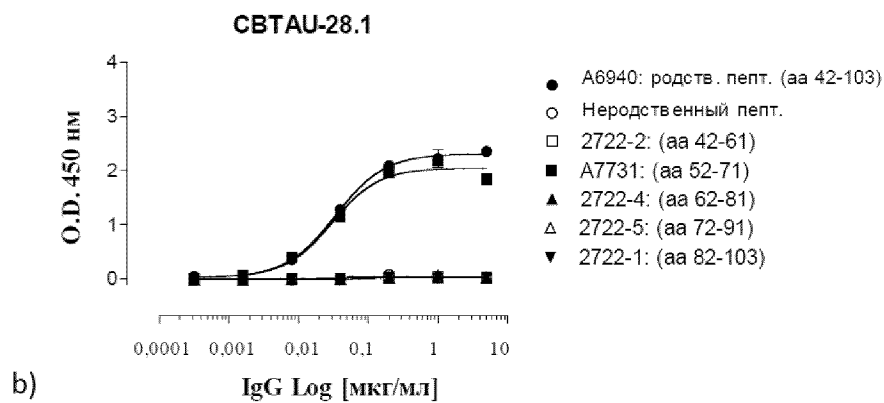
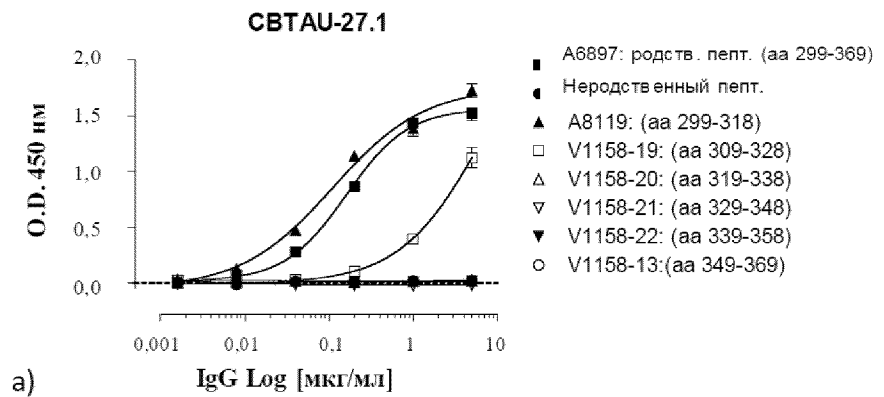


Фиг. 2 е–j

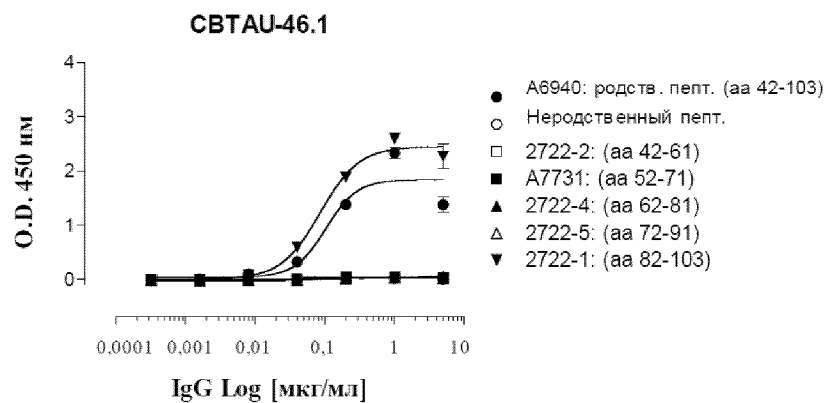
10/21



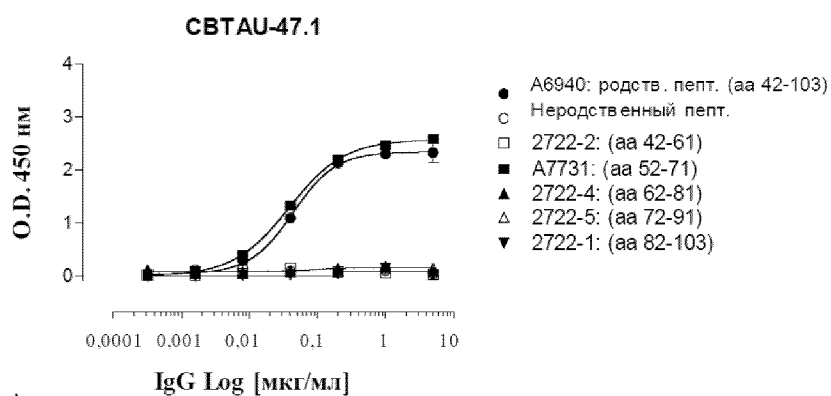
Фиг. 3



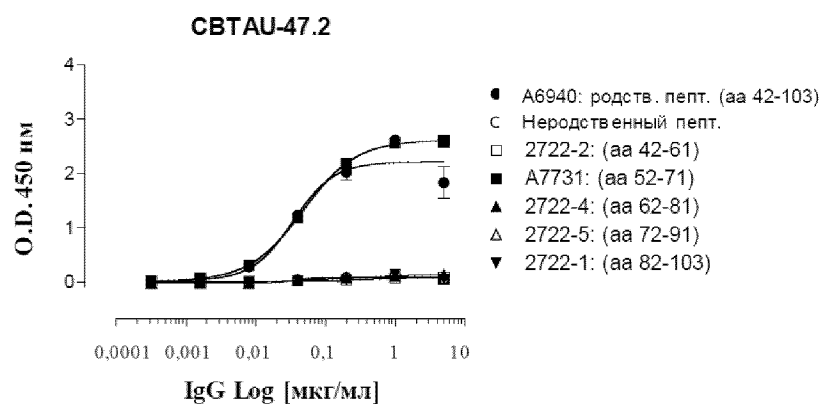
Фиг. 4 а-с



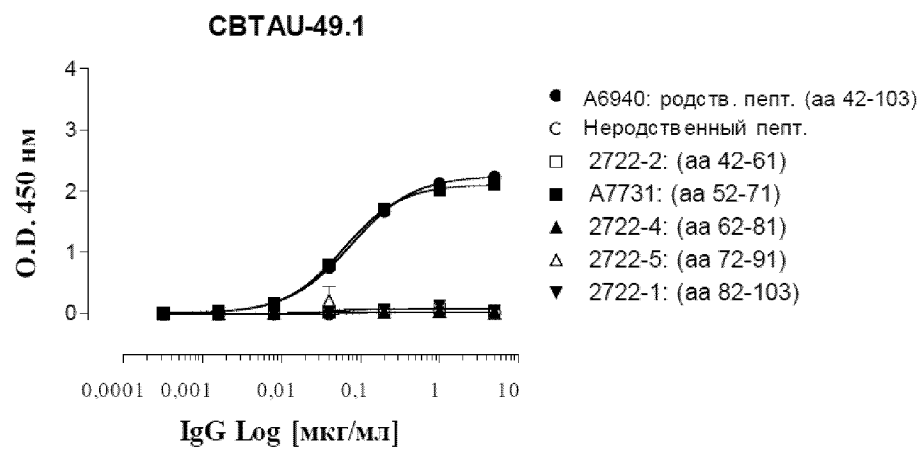
d)



e)

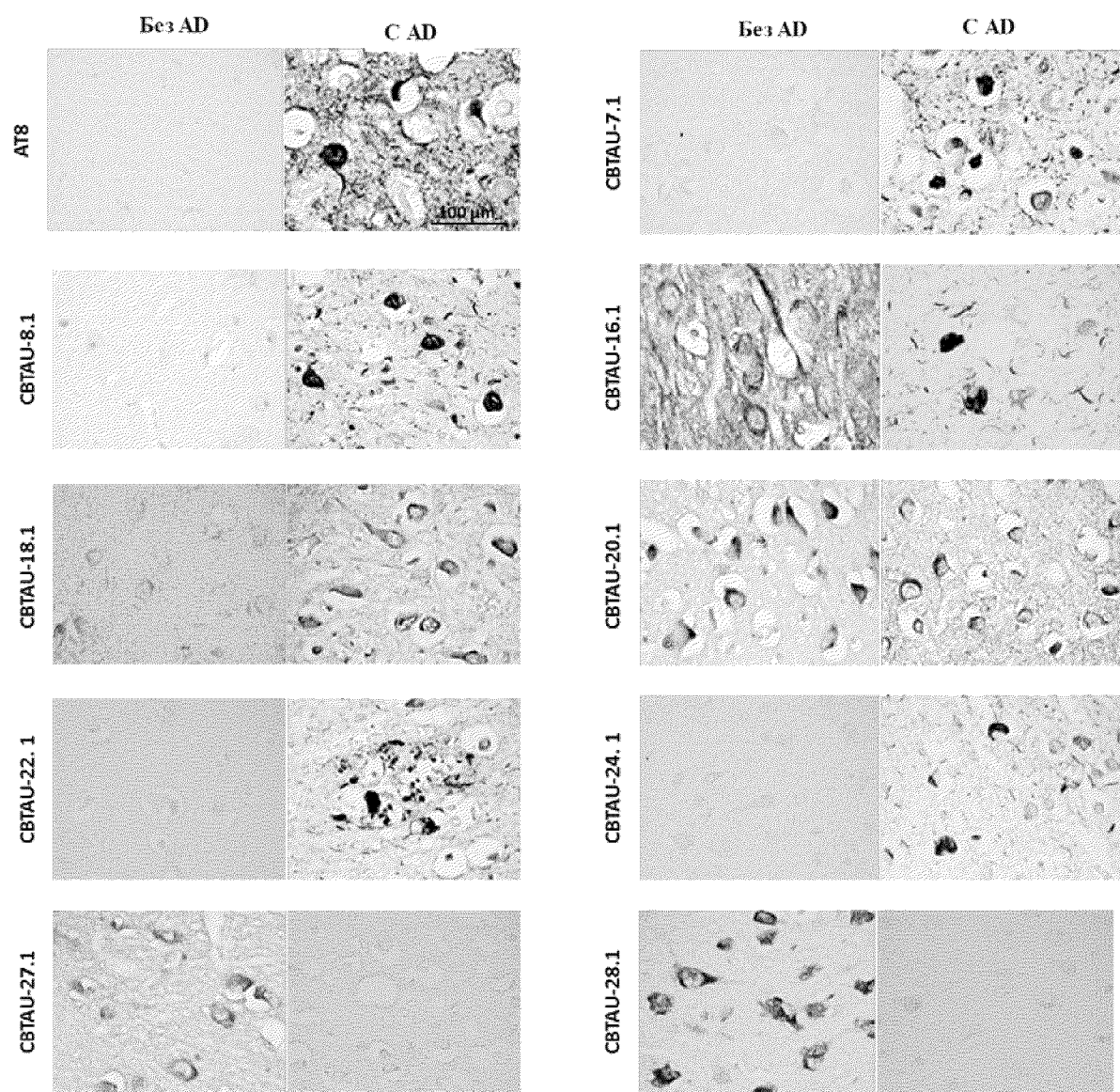


f)

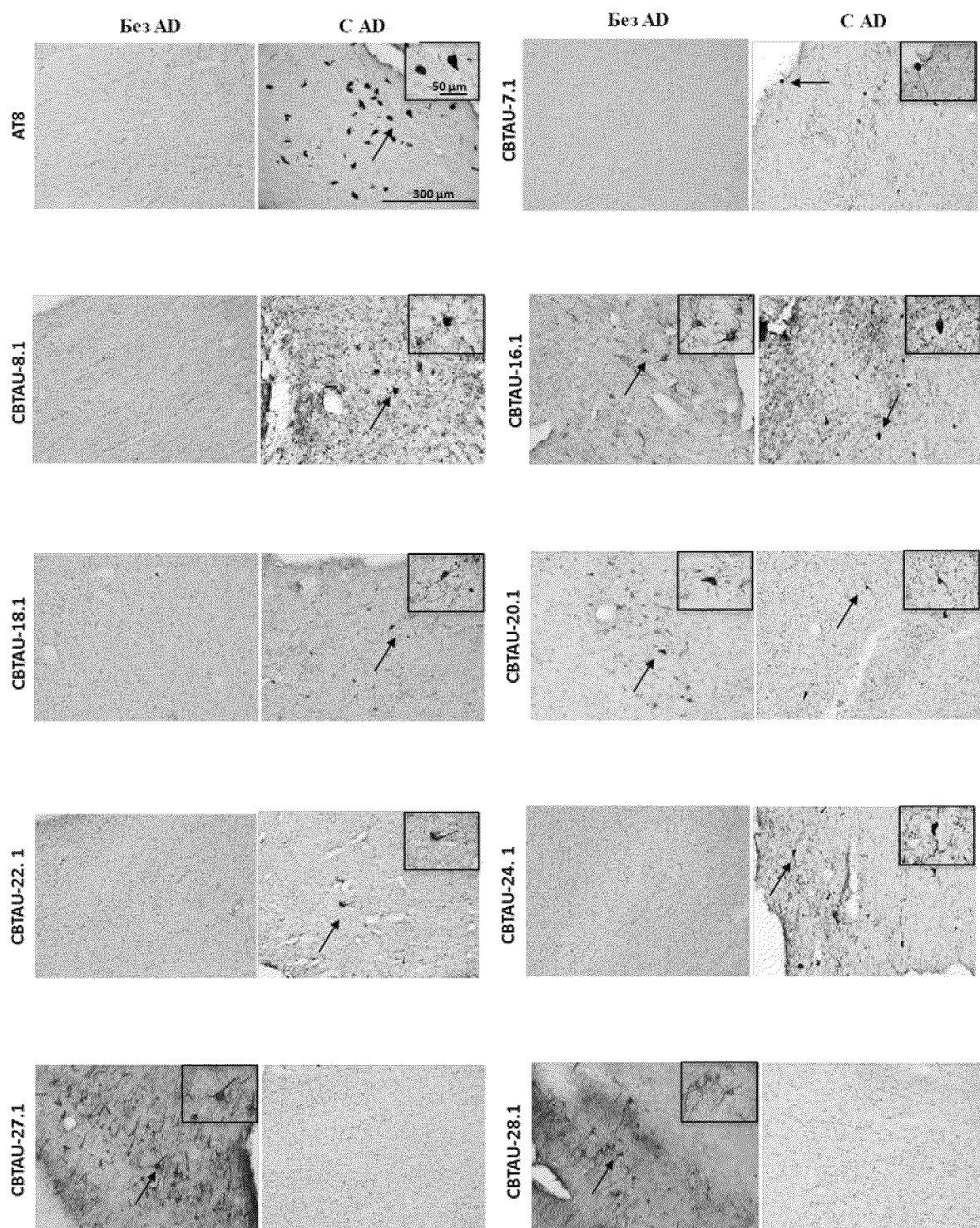


g)

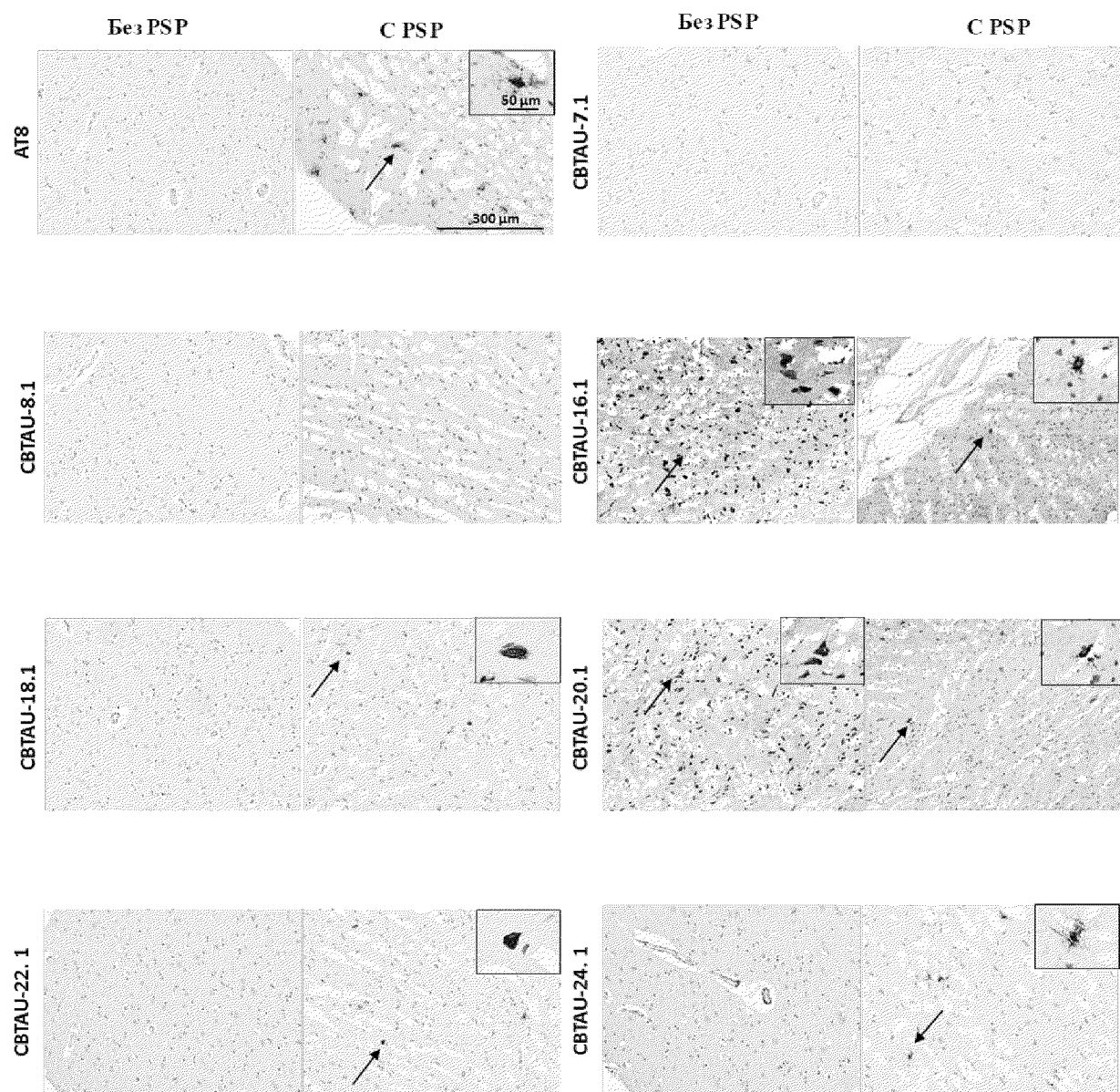
Фиг. 4 g



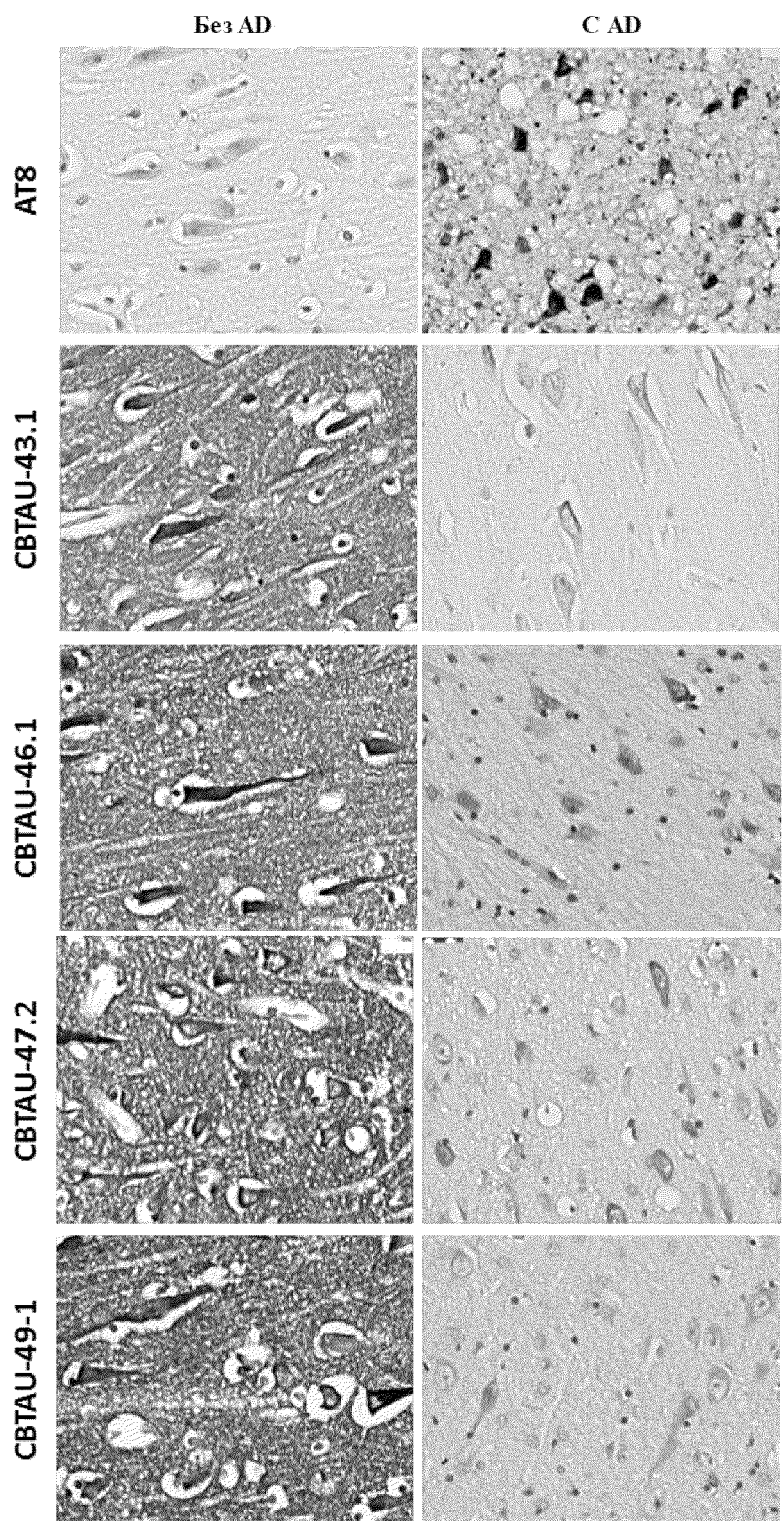
Фиг. 5а



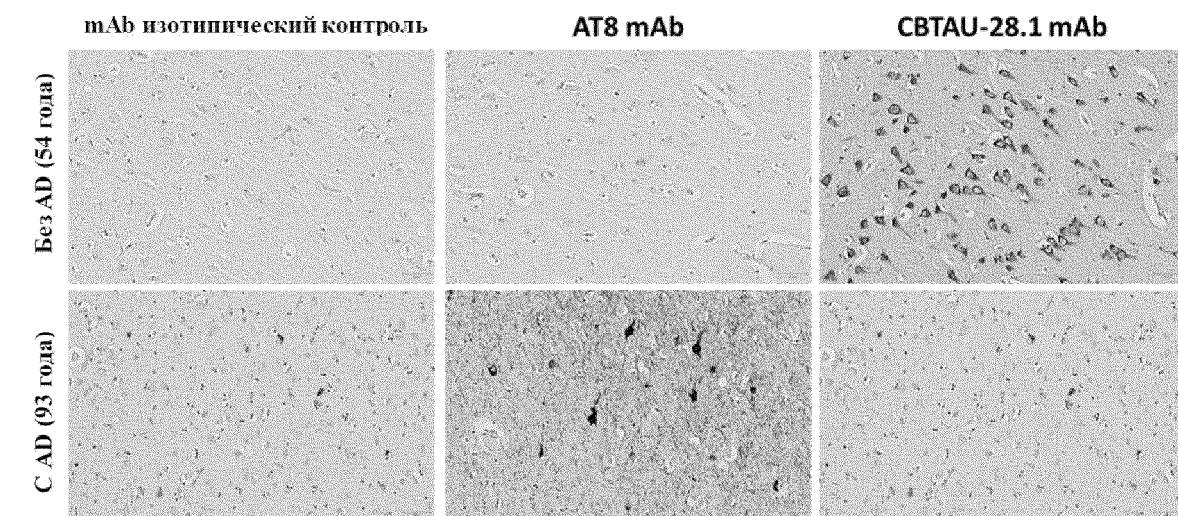
Фиг. 5b



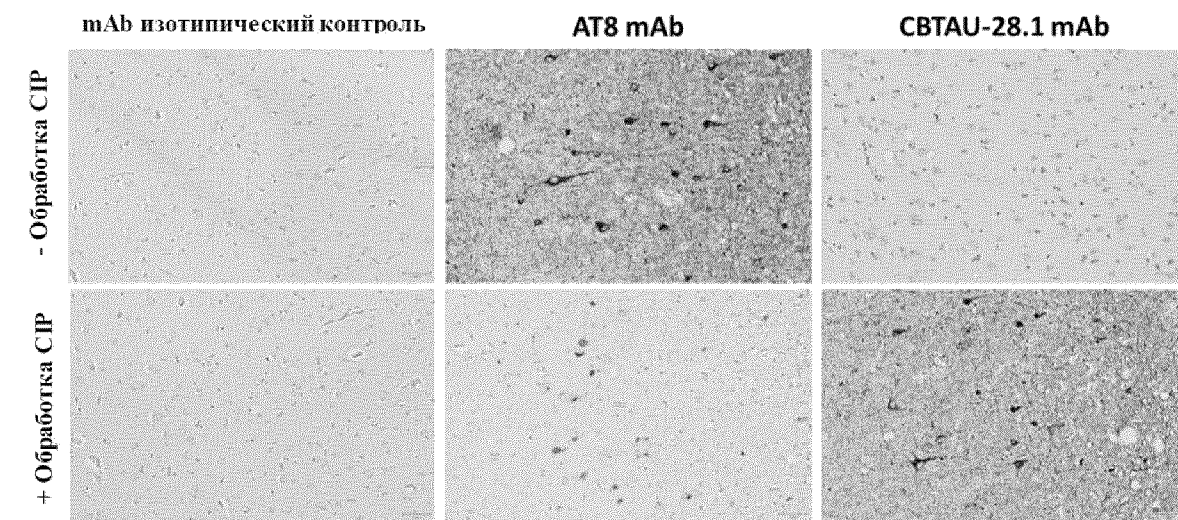
Фиг. 5с



Фиг. 5d

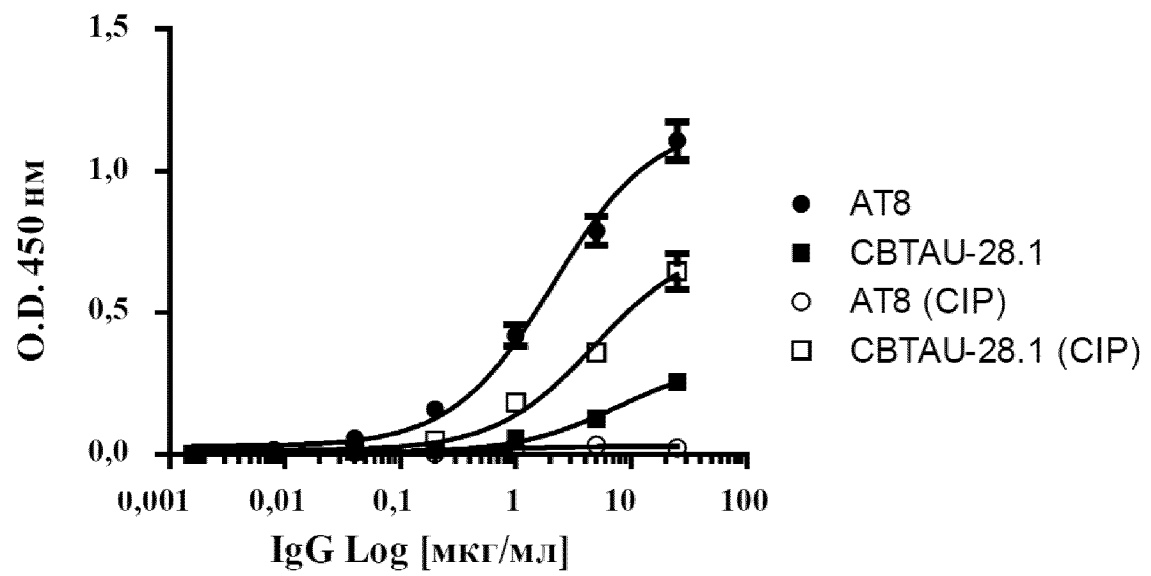


a)

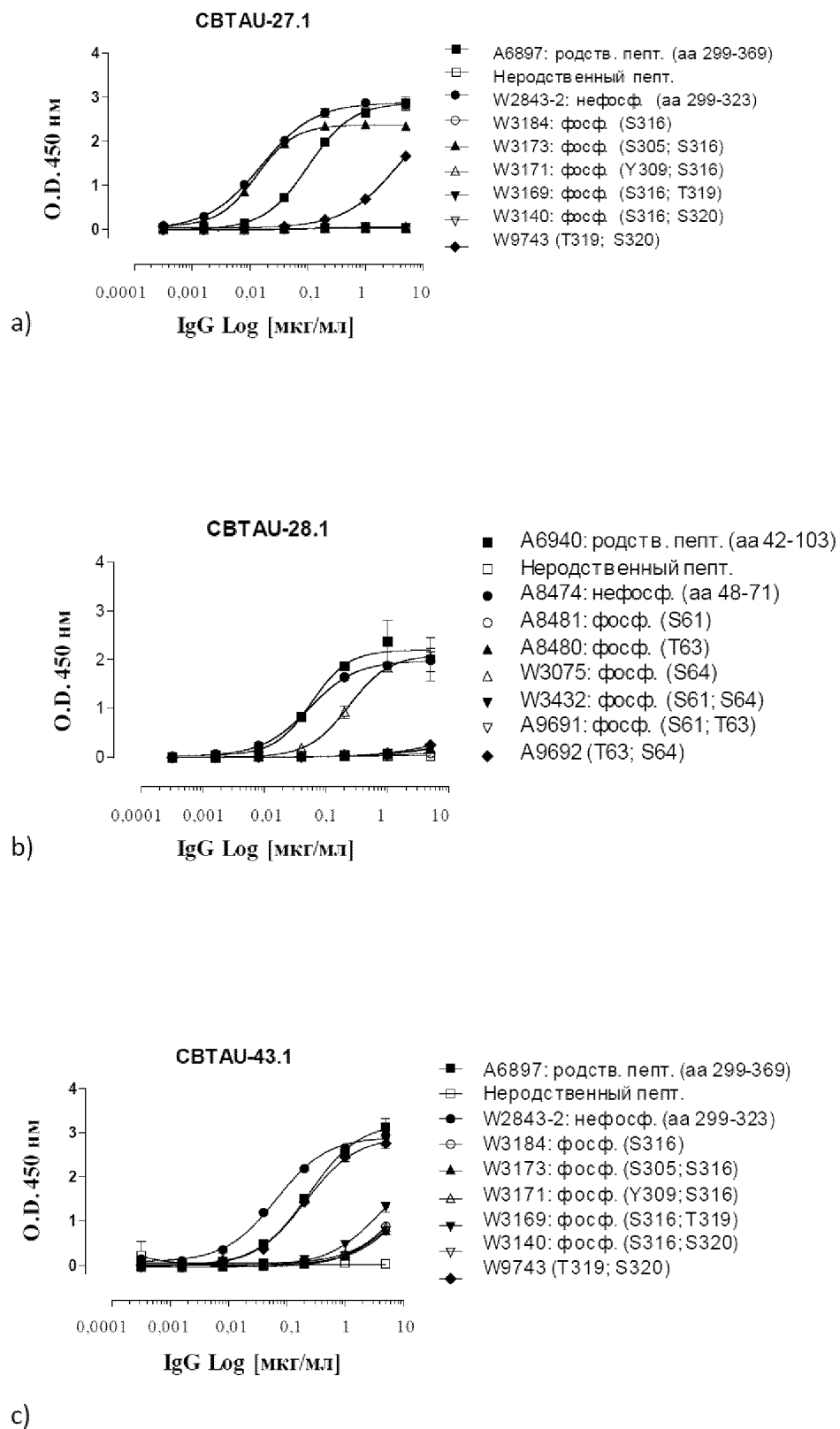


b)

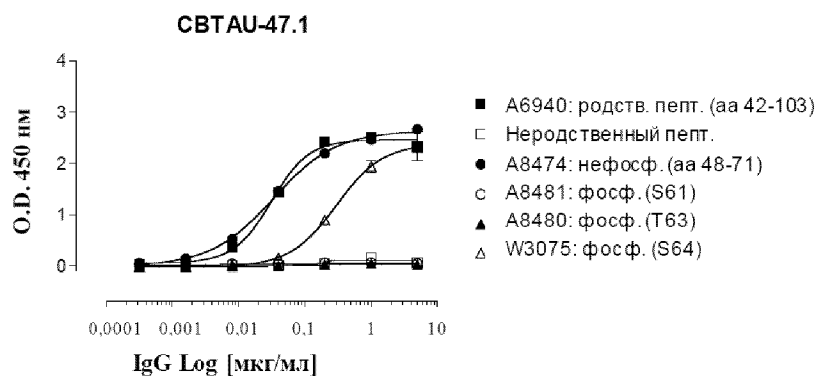
Фиг. 6



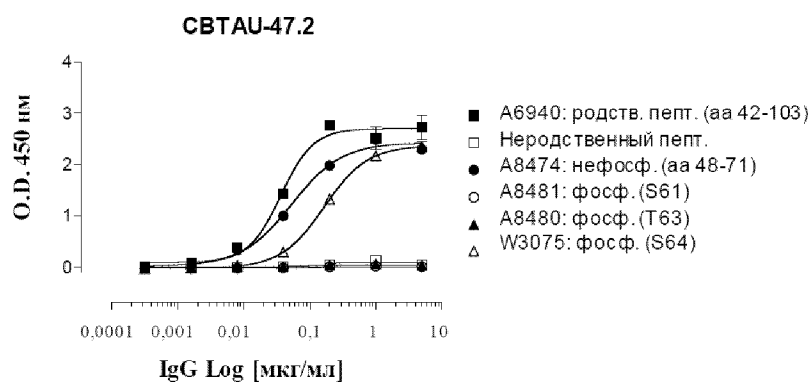
Фиг. 7



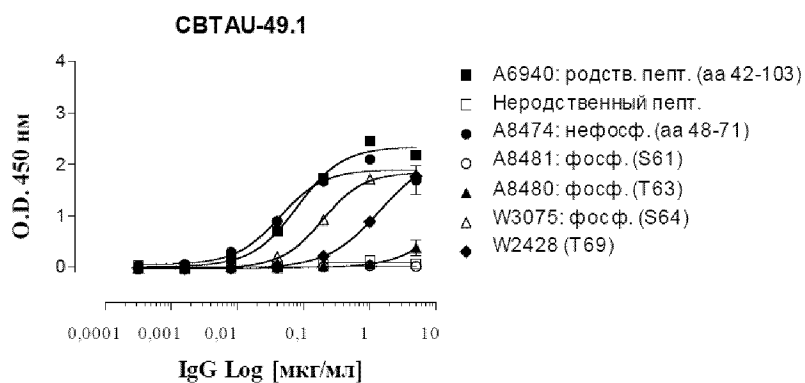
Фиг. 8 а-с



d)



e)



f)

Фиг. 8 d-f