

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 201890834 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2018.12.28

(22) Дата подачи заявки  
2016.09.30

(51) Int. Cl. *C12N 15/13* (2006.01)  
*A61K 39/395* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)  
*A61P 35/02* (2006.01)

(54) АГОНИСТИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА, СПЕЦИФИЧЕСКИ СВЯЗЫВАЮЩИЕ  
ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ CD40, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/234,812

(32) 2015.09.30

(33) US

(86) PCT/US2016/054764

(87) WO 2017/059243 2017.04.06

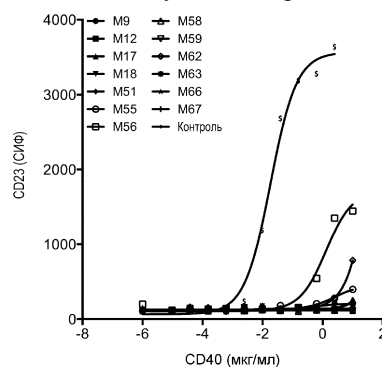
(88) 2017.06.08

(71) Заявитель:  
ЯНССЕН БАЙОТЕК, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:  
Франссон Йохан (СА), Ким Пол,  
Куигли Майкл, Смит Андресса,  
Тепляков Алексей, Чжоу Хун (US)

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

(57) Настоящее изобретение относится к агонистическим антителам, специфически связывающим человеческий CD40, полинуклеотидам, кодирующим антитела или антигенсвязывающие фрагменты, и способам их получения и применения.



201890834

A1

A1

201890834

**АГОНИСТИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА, СПЕЦИФИЧЕСКИ СВЯЗЫВАЮЩИЕ ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ CD40, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ****Область применения изобретения**

Настоящее изобретение относится к агонистическим антителам, специфически связывающим человеческий CD40, полинуклеотидам, кодирующим антитела или антигенсвязывающие фрагменты, и способам их получения и применения.

**Предпосылки создания изобретения**

Молекула CD40 клеточной поверхности является членом суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNFR) и ключевым регулятором как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа. CD40 экспрессируется на человеческих антигенпредставляющих клетках, в частности В-клетках, дендритных клетках и макрофагах, а также на фибробластах, гладкомышечных клетках, эндотелиальных клетках и эпителиальных клетках. CD40 также экспрессируется в широком диапазоне опухолевых клеток, включая клетки всех В-лимфом, 30-70% солидных опухолей, меланом и карцином.

Природный лиганд CD40, называемый CD154 или CD40L, в основном экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах и тромбоцитах. Взаимодействие CD40 с CD40L на Т-клетках индуцирует как гуморальный, так и клеточно-опосредованный иммунный ответ. CD40 регулирует эту пару лиганд-рецептор для активации В-клеток и других антигенпредставляющих клеток (АПК), включая дендритные клетки (ДК), стимулируя активацию Т-клеток. Например, активация CD40 на В-клетках индуцирует пролиферацию В-клеток, соматическую гипермутацию, дифференцировку в клетки, секретирующие антитела, и переключение изотипов в зародышевых центрах вторичных лимфоидных органов. Исследования *in vitro* показали прямое влияние активации CD40 на продукцию цитокинов (например, IL-6, IL-10, IL-12, TNF- $\alpha$ ), экспрессию молекул адгезии и костимуляторных рецепторов (например, ICAM, CD23, CD80 и CD86) и повышенную экспрессию главного комплекса гистосовместимости

(МНС) класса I, МНС класса II и транспортера ТАР посредством В-лимфоцитов.

Антитела к CD40 могут стимулировать противоопухолевые эффекты посредством различных механизмов, включая активацию антигенпредставляющих клеток, приводя к увеличению активности специфичных к опухоли цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллерных клеток (ЕК-клеток) или к прямому апоптозу опухолевых клеток, опосредованному антителами, или клеточной цитотоксичности CD40-положительных опухолей. Однако системное введение антител к CD40 также было связано с неблагоприятными побочными эффектами, такими как синдром высвобождения цитокинов.

Таким образом, существует потребность в улучшенных антителах к CD40 для терапии рака и усиления иммунного ответа.

#### **Изложение сущности изобретения**

В изобретении предложено выделенное агонистическое антитело, специфически связывающее человеческий CD40 с SEQ ID NO: 75.

В изобретении также предложено выделенное агонистическое антитело, специфически связывающее человеческий CD40, причем для проявления агонистической активности антитела требуется его перекрестное сшивание.

В изобретении также предложено выделенное агонистическое антитело, специфически связывающее человеческий CD40, которое содержит определенные последовательности VH, VL, HCDR, LCDR, тяжелой цепи или легкой цепи, как описано в настоящем документе.

В изобретении также предложена фармацевтическая композиция, содержащая антитело изобретения и фармацевтически приемлемый носитель.

В изобретении также предложен полинуклеотид, кодирующий VH антитела, VL антитела, VH антитела и VL антитела, тяжелую цепь антитела, легкую цепь антитела или тяжелую цепь антитела и легкую цепь антитела изобретения.

В изобретении также предложен вектор, содержащий полинуклеотид изобретения.

В изобретении также предложена клетка-хозяин, содержащая вектор изобретения.

В изобретении также предложен способ продуцирования антитела изобретения, включающий культивирование клетки-хозяина изобретения в условиях экспрессии антитела и выделение антитела, продуцированного клеткой-хозяином.

В изобретении также предложен способ лечения рака у субъекта, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества выделенного антитела изобретения или фармацевтической композиции изобретения в течение времени, достаточного для лечения рака.

В изобретении также предложен способ повышения иммунного ответа, включающий введение требующему лечения субъекту терапевтически эффективного количества выделенного антитела изобретения или фармацевтической композиции изобретения в течение времени, достаточного для повышения иммунного ответа.

В изобретении также предложено антиидиотипическое антитело, специфически связывающееся с антителом изобретения.

В изобретении также предложен набор, содержащий антитело изобретения.

#### Краткое описание рисунков

На **фиг. 1А** показано, что антитела, специфически связывающие человеческий CD40, активируют В-клетки зависимым от перекрестного сшивания образом. Активацию В-клеток измеряли как увеличение поверхностной экспрессии CD23 в отсутствие перекрестносшивающего агента. М9 относится к антителу С40М9 и т. п. Контрольный образец: СР-870,893.

На **фиг. 1В** показано, что антитела, специфически связывающие человеческий CD40, активируют В-клетки зависимым от перекрестного сшивания образом. Активацию В-клеток измеряли как увеличение поверхностной экспрессии CD23 в присутствии перекрестносшивающего агента. М9 относится к антителу С40М9 и т. п. Контрольный образец: СР-870,893.

На **фиг. 1С** показано, что антитела, специфически связывающие человеческий CD40, активируют В-клетки зависимым от перекрестного сшивания образом. Активацию В-клеток измеряли как увеличение поверхностной экспрессии HLA-DR в отсутствие перекрестносшивающего агента. М9 относится к антителу С40М9 и т.



п. Контрольный образец: СР-870,893.

На **фиг. 1D** показано, что антитела, специфически связывающие человеческий CD40, активируют В-клетки зависимым от перекрестного сшивания образом. Активацию В-клеток измеряли как увеличение поверхностной экспрессии HLA-DR в присутствии перекрестносшивающего агента. М9 относится к антителу С40М9 и т. п. Контрольный образец: СР-870,893.

На **фиг. 2A** показано, что антитела, специфически связывающие человеческий CD40, активируют дендритные клетки (ДК) зависимым от перекрестного сшивания образом. Активацию ДК измеряли как увеличение поверхностной экспрессии CD83 в отсутствие перекрестносшивающего агента. М9 относится к антителу С40М9 и т. п. Контрольный образец: СР-870,893.

На **фиг. 2B** показано, что антитела, специфически связывающие человеческий CD40, активируют дендритные клетки (ДК) зависимым от перекрестного сшивания образом. Активацию ДК измеряли как увеличение поверхностной экспрессии CD83 в присутствии перекрестносшивающего агента. М9 относится к антителу С40М9 и т. п. Контрольный образец: СР-870,893.

На **фиг. 2C** показано, что антитела, специфически связывающие человеческий CD40, активируют дендритные клетки (ДК) зависимым от перекрестного сшивания образом. Активацию ДК измеряли как увеличение поверхностной экспрессии HLA-DR в отсутствие перекрестносшивающего агента. М9 относится к антителу С40М9 и т. п. Контрольный образец: СР-870,893.

На **фиг. 2D** показано, что антитела, специфически связывающие человеческий CD40, активируют дендритные клетки (ДК) зависимым от перекрестного сшивания образом. Активацию ДК измеряли как увеличение поверхностной экспрессии HLA-DR в присутствии перекрестносшивающего агента. М9 относится к антителу С40М9 и т. п. Контрольный образец: СР-870,893.

На **фиг. 3** показано выравнивание аминокислотной последовательности остатков 1-98 области VH С40М9 (С40Н43; SEQ ID NO: 60) и гена зародышевой линии человека IGHV4-39\*01 (SEQ ID NO: 73; на фигуре показан как элемент IGHV4-39). Аминокислоты областей HCDR1 и HCDR2 подчеркнуты. Каркасы С40М9 и IGHV4-39\*01

различаются 3 аминокислотами.

На **фиг. 4** показано выравнивание аминокислотной последовательности остатков 1-94 области VL C40M18 (C40L64; SEQ ID NO: 66) и гена зародышевой линии человека IGLV3-1 (SEQ ID NO: 86). Аминокислотные последовательности областей LCDR1 и LCDR2 подчеркнуты. Каркас C40M18 отличается от каркаса IGLV3-1 2 аминокислотами.

На **фиг. 5** показана кристаллическая структура C40M126 в комплексе с CD40.

На **фиг. 6** показаны в виде рисунка остатки эпитопа и паратопа C40B126. Нумерация остатков CD40 приведена в соответствии с SEQ ID NO: 75. Нумерация остатков VH и VL C40M126 приведена в соответствии с SEQ ID NO: 62 и 69 соответственно.

На **фиг. 7** показано, что C40M126 более эффективно при активации дендритных клеток по сравнению с контрольным антителом CP-870,893 и что C40M9 имеет минимальный агонизм, независимый от перекрестного сшивания. Активацию ДК измеряли как увеличение поверхностной экспрессии HLA-DR в отсутствие перекрестносшивающего агента. M9 относится к антителу C40M9, а M126 относится к антителу C40M126. Контрольный образец: CP-870,893.

На **фиг. 8** показано транзитное уменьшение количества тромбоцитов у животных, которым вводили контрольное антитело CP-870,893 в дозе 10 мг/мл, в то время как введение C40M9 или C40M126 не приводило к уменьшению количества тромбоцитов. Показаны результаты для двух отдельных животных на группу.

На **фиг. 9** показано увеличение продукции IL-6 (пг/мл) у животных, которым вводили контрольное антитело CP-870,893 в дозе 10 мг/мл, по сравнению с животными, которым вводили C40M9 или C40M126. Показаны результаты для двух отдельных животных на группу.

#### **Подробное описание изобретения**

Все публикации, включая, без ограничений, патенты и заявки на патенты, цитируемые в данном описании, включены в настоящий документ путем ссылки, как если бы они были полностью изложены в настоящем документе.

Следует понимать, что используемые в настоящем документе термины предназначены только в целях описания конкретных вариантов осуществления и не имеют ограничительного характера. Все используемые в настоящем документе технические и научные термины, если не указано иное, имеют общепринятое значение, понятное специалисту среднего уровня в области, к которой относится изобретение.

В рамках настоящего документа применение форм единственного числа и союза «и» включает ссылки на множественное число, если из контекста четко не следует иное.

В настоящем документе описаны иллюстративные способы и материалы, хотя при практическом осуществлении для проверки настоящего изобретения могут быть использованы любые способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в настоящем документе.

Термины «специфическое связывание», или «специфически связывается», или «связывается» относятся к антителу, проявляющему большее высокую аффинность при связывании с человеческим CD40 по сравнению с неродственными антигенами. Как правило, связывание антитела с человеческим CD40 характеризуется константой диссоциации ( $K_D$ )  $1 \times 10^{-8}$  М или менее, например  $1 \times 10^{-9}$  М или менее,  $1 \times 10^{-10}$  М или менее,  $1 \times 10^{-11}$  М или менее или  $1 \times 10^{-12}$  М или менее, как правило,  $K_D$ , которая по меньшей мере в сто раз меньше  $K_D$  связывания с неродственным антигеном (например, бычьим сывороточным альбумином (BSA), казеином). Константу диссоциации можно измерять, используя стандартные методики. Однако антитела, специфически связывающие человеческий CD40, могут иметь перекрестную реактивность в отношении других родственных антигенов, например в отношении такого же антигена других биологических видов (гомологов), таких как человек или обезьяна, например *Macaca fascicularis* (яванский макак, cyno), *Pan troglodytes* (шимпанзе, chimp) или *Callithrix jacchus* (обыкновенная игрунка, marmoset). Если моноспецифическое антитело специфически связывает один антиген или один эпитоп, биспецифическое антитело специфически связывает два разных

антигена или два разных эпитопа.

Термин «антитела» подразумевается в широком значении и включает молекулы иммуноглобулинов, в том числе моноклональные антитела, включая мышинные, человеческие, гуманизированные и химерные моноклональные антитела, антигенсвязывающие фрагменты, биспецифические или мультиспецифические антитела, димерные, тетрамерные или мультимерные антитела, одноцепочечные антитела, доменные антитела и любую другую модифицированную конфигурацию молекулы иммуноглобулина, которая содержит антигенсвязывающий сайт требуемой специфичности. «Полноразмерные антитела» состоят из двух тяжелых (H) цепей и двух легких (L) цепей, взаимно соединенных посредством дисульфидных связей, а также из их мультимеров (например, IgM). Каждая тяжелая цепь состоит из вариабельной области тяжелой цепи (VH) и константной области тяжелой цепи (состоящей из доменов CH1, шарнирной области CH2 и CH3). Каждая легкая цепь состоит из вариабельной области легкой цепи (VL) и константной области легкой цепи (CL). Области VH и VL можно дополнительно подразделить на области гипервариабельности, именуемые областями, определяющими комплементарность (CDR), между которыми располагаются каркасные области (FR). Каждая область VH и VL состоит из трех участков CDR и четырех участков FR, расположенных в направлении от аминоконца к карбокси-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 и FR4.

«Области, определяющие комплементарность (CDR)» представляют в антителе «антигенсвязывающие сайты». CDR можно определять, используя разные термины: (i) определяющие комплементарность области (CDR), три в VH (HCDR1, HCDR2, HCDR3) и три в VL (LCDR1, LCDR2, LCDR3), на основании вариабельности последовательностей (Wu and Kabat, J Exp Med 132:211-50, 1970; Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991). (ii) «гипервариабельные области», HVR или HV, три в VH (H1, H2, H3) и три в VL (L1, L2, L3), относятся к областям вариабельных доменов антитела, являющимся по своей структуре гипервариабельными, согласно определению Chothia и

Lesk (Chothia and Lesk, Mol. Biol 196:901-17, 1987). В международной базе данных ImMunoGeneTics (IMGT) ([http://www\\_imgt\\_org](http://www.imgt.org)) представлены стандартизированная нумерация и определение антигенсвязывающих сайтов. Соответствие между разграничениями CDR, HV и IMGT описано в Lefranc *et al.*, Dev Comparat Immunol 27:55-77, 2003. Используемые в настоящем документе обозначения CDR, HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 включают в себя CDR, определенные любым из способов, описанных выше, по Кабату, Чотиа или IMGT, если в данном описании явным образом не указано иное.

В зависимости от аминокислотной последовательности константного домена тяжелой цепи иммуноглобулина могут относиться к пяти основным классам, IgA, IgD, IgE, IgG и IgM. IgA и IgG дополнительно классифицируются на изотипы IgA<sub>1</sub>, IgA<sub>2</sub>, IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub> и IgG<sub>4</sub>. Легкие цепи антител любых видов позвоночных можно отнести в зависимости от аминокислотных последовательностей их константных доменов к одному из двух четко отличающихся типов, а именно каппа ( $\kappa$ ) и лямбда ( $\lambda$ ).

Термин «антигенсвязывающий фрагмент» относится к части молекулы иммуноглобулина, которая сохраняет антигенсвязывающие свойства родительского полноразмерного антитела. Иллюстративными антигенсвязывающими фрагментами являются определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR) 1, 2 и/или 3, определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR) 1, 2 и/или 3, переменная область тяжелой цепи (VH) или переменная область легкой цепи (VL), фрагменты Fab, F(ab')<sub>2</sub>, Fd и Fv, а также доменные антитела (dAb), состоящие либо из одного домена VH, либо из одного домена VL. Домены VH и VL могут быть связаны вместе посредством синтетического линкера с образованием различных типов конфигураций одноцепочечных антител, в которых домены VH/VL соединяются в пару внутримолекулярно или межмолекулярно в тех случаях, когда домены VH и VL экспрессируются отдельными цепочками антител с образованием одновалентного антигенсвязывающего сайта, таких как одноцепочечный Fv (scFv) или диатело; они описаны, например, в

международной патентной публикации № WO1998/44001, международной патентной публикации № WO1988/01649; международной патентной публикации № WO1994/13804; международной патентной публикации № WO1992/01047.

«Моноклональным антителом» называется популяция антител с одинаковым аминокислотным составом в каждой тяжелой и каждой легкой цепи за исключением возможных хорошо известных изменений, таких как удаление С-концевого лизина из тяжелой цепи антитела. Моноклональные антитела, как правило, связываются с одним антигенным эпитопом за исключением мультиспецифических моноклональных антител, которые связываются с двумя или более отличными антигенами или эпитопами. Биспецифические моноклональные антитела связываются с двумя отличными антигенными эпитопами. В пределах популяции антител моноклональные антитела могут иметь гетерогенное гликозилирование. Моноклональные антитела могут быть моноспецифическими или мультиспецифическими, или моновалентными, бивалентными или мультивалентными. Термин «моноклональное антитело» включает мультиспецифическое антитело, например биспецифическое антитело или триспецифическое антитело.

Термин «выделенное антитело» означает антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению, по существу не содержащие других антител, имеющих разные значения антигенной специфичности (например, выделенное антитело, специфически связывающееся с человеческим CD40 по существу не содержит антител, специфически связывающихся с антигенами, отличными от CD40 человека). В случае биспецифического антитела биспецифическое антитело специфически связывается с двумя представляющими интерес антигенами и по существу не содержит антител, специфически связывающихся с антигенами, отличными от двух представляющих интерес антигенов. Термин «выделенное антитело» включает антитела, выделенные так, чтобы иметь более высокую степень чистоты, такие как антитела, являющиеся чистыми на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%.

«Гуманизированные антитела» означают антитела, в которых по

меньшей мере один CDR получен из биологического вида, отличного от человека, а каркасы варибельной области получены из последовательностей человеческого иммуноглобулина. Гуманизированные антитела могут включать намеренно введенные мутации в каркасных областях, в результате чего каркасная область может не являться точной копией экспрессированного человеческого иммуноглобулина или последовательностей генов зародышевой линии.

Термин «человеческие антитела» относится к антителам, имеющим варибельные области тяжелой и легкой цепей, в которых как каркасные области, так и все 6 CDR получены из последовательностей человеческого происхождения. Если антитело содержит константную область или часть константной области, константная область также получена из последовательностей человеческого происхождения.

Человеческое антитело содержит варибельные области тяжелой или легкой цепей, которые получены из последовательностей человеческого происхождения, если варибельные области антитела получены из системы, в которой применяется человеческий иммуноглобулин зародышевого типа или перестроенные гены иммуноглобулинов. Такими иллюстративными системами являются библиотеки генов человеческих иммуноглобулинов, отображаемые на фаге, и трансгенные животные, отличные от человека, такие как мыши или крысы, несущие локусы человеческих иммуноглобулинов, как описано в настоящем документе. Человеческое антитело обычно содержит аминокислотные отличия по сравнению с зародышевой линией человека или перестроенные последовательности иммуноглобулинов, обусловленные, например, соматическими мутациями природного происхождения или намеренным введением замен в каркасный или антигенсвязывающий сайт и изменениями аминокислот, введенными во время клонирования и рекомбинации VDJ у животных, отличных от человека. Как правило, человеческое антитело по аминокислотной последовательности по меньшей мере на около 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентично аминокислотной последовательности, кодируемой геном зародышевой

линии человека или перестроенным геном иммуноглобулина. В некоторых случаях человеческое антитело может содержать консенсусные каркасные последовательности, полученные в результате анализов человеческих каркасных последовательностей, например, как описано в Knappik *et al.*, J Mol Biol 296:57-86, 2000, или синтетические HCDR3, включенные в библиотеки генов иммуноглобулинов человека, отображаемые на фаге, например, как описано в Shi *et al.*, J Mol Biol 397:385-96, 2010 и международной патентной публикации № WO2009/085462.

Термин «рекомбинантный» относится к антителам и другим белкам, которые получены, экспрессированы, созданы или выделены рекомбинантными методами.

Термин «эпитоп» означает часть антигена, с которым специфически связывается антитело. Как правило, эпитопы состоят из химически активных (таких как полярные, неполярные или гидрофобные) поверхностных групп компонентов, таких как боковые цепи аминокислот или полисахаридов, и могут иметь конкретные характеристики трехмерной структуры, а также конкретные зарядовые характеристики. Эпитоп может быть образован из непрерывных и/или прерывающихся аминокислот, образующих конформационное пространственное звено. В случае прерывающегося эпитопа аминокислоты из разных частей линейной последовательности антигена подходят близко друг к другу в 3-мерном пространстве посредством сворачивания молекулы белка.

Термин «мультиспецифическое» относится к антителу, которое специфически связывает по меньшей мере два разных антигена или два разных эпитопа в пределах одного антигена, например три, четыре или пять разных антигенов или эпитопов.

Термин «биспецифическое» относится к антителу, которое специфически связывает два разных антигена или два разных эпитопа в пределах одного антигена. Биспецифическое антитело может иметь перекрестную реактивность с другими родственными антигенами или может связывать эпитоп, который является общим для двух или более различных антигенов.

Термин «вариант» относится к полипептиду или полинуклеотиду, который отличается от эталонного полипептида или



эталонного полинуклеотида одной или более модификаций, например замен, вставок или делеций.

Термин «вектор» относится к полинуклеотиду, который способен к удвоению внутри биологической системы или может быть перемещен между такими системами. Полинуклеотиды-векторы, как правило, содержат элементы, такие как точки начала репликации, сигнал полиаденилирования или селективные маркеры, функция которых состоит в том, чтобы способствовать удвоению или сохранению таких полинуклеотидов в биологической системе. Примеры таких биологических систем могут включать клетку, вирус, животное, растение и реконструированные биологические системы, использующие биологические компоненты, способные к удвоению вектора. Содержащий вектор полинуклеотид может представлять собой молекулы ДНК или РНК или их гибрид.

Термин «экспрессионный вектор» относится к вектору, который можно использовать в биологической системе или реконструированной биологической системе для управления трансляцией полипептида, кодируемого полинуклеотидной последовательностью, присутствующей в экспрессионном векторе.

Термин «полинуклеотид» относится к синтетической молекуле, содержащей цепь нуклеотидов, ковалентно связанных через сахарофосфатную основную цепь или другую эквивалентную ковалентную химическую структуру. кДНК является типичным примером полинуклеотида.

Термин «полипептид» или «белок» относится к молекуле, которая содержит по меньшей мере два аминокислотных остатка, связанных пептидной связью с образованием полипептида. Малые полипептиды, содержащие менее 50 аминокислотных остатков, могут называться «пептидами».

CD40 или huCD40 относится к человеческому белку CD40. CD40 также известен как представитель 5 суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNFRSF5), рецептор CD40L или рецептор CD154. Аминокислотная последовательность полноразмерного человеческого CD40 приведена в SEQ ID NO: 75. Человеческий полноразмерный белок CD40 представляет собой мембранный белок I типа, содержащий 277 аминокислот. Сигнальная последовательность

охватывает остатки 1-20, внеклеточный домен охватывает остатки 21-193, трансмембранный домен охватывает остатки 194-215, а цитоплазматический домен охватывает остатки 216-277 с SEQ ID NO: 75. Во всем тексте описания «внеклеточный домен CD40», CD40-ECD, относится к фрагменту CD40, состоящему из остатков 21-193 с SEQ ID NO: 75.

Термин «агонист» или «агонистическое» относится к антителу, специфически связывающему человеческий CD40, которое после связывания CD40 индуцирует активацию В-клеток и/или дендритных клеток (ДК). Активацию В-клеток и ДК можно измерять путем измерения увеличения пролиферации В-клеток или путем измерения повышающей регуляции любого из поверхностных маркеров CD23, CD80, CD83, CD86 и HLA-DR на В-клетках или CD80, CD83, CD86 и HLA-DR на ДК. Агонист может индуцировать активацию В-клеток и/или ДК статистически значимым образом по сравнению с контрольным образцом без антитела.

Термин «перекрестное сшивание» относится к мультимеризации CD40 более высокого порядка на клетках, индуцированных антителом, которое специфически связывает CD40 человека, связанный с FcγRIIb в *цис*- или *транс*-положении, что приводит к индукции агонистической активности CD40. Перекрестное сшивание можно оценить *in vitro* посредством использования в качестве перекрестносшивающего агента антитела к F(ab')<sub>2</sub> человека, как описано в настоящем документе.

Выражение «для проявления агонистической активности требуется перекрестное сшивание» означает, что антитело дозозависимым образом индуцирует экспрессию CD23 на В-клетках и поверхностную экспрессию CD83 на дендритных клетках в присутствии перекрестносшивающего линкера, представляющего собой антитело к человеческому F(ab')<sub>2</sub> в концентрации 20 мкг/мл, и при этом в отсутствие перекрестносшивающего линкера антитело не влияет на поверхностную экспрессию CD23 на В-клетках и поверхностную экспрессию CD83 на дендритных клетках при измерении поверхностной экспрессии методом проточной цитометрии с использованием способов, описанных в примере 1. Отсутствие

влияния означает, что сигнал, полученный при проточной цитометрии, указывающий на поверхностную экспрессию CD23 и CD83, находится в пределах стандартного отклонения (CO)  $\pm 1$  кривой титрования антител при концентрациях антител в диапазоне от  $1 \times 10^{-12}$  М до  $1 \times 10^{-6}$  М.

Термин «около» означает «в пределах приемлемого диапазона ошибки» для конкретного значения, определенного обычным специалистом в данной области, причем ошибка отчасти зависит от того, каким образом измерено или определено это значение, т. е. от ограничений системы измерения. Если в примерах или в других местах описания в контексте конкретного анализа, результата или варианта осуществления явным образом не указано иное, термин «около» означает «в пределах одного стандартного отклонения» в соответствии с практикой, принятой в данной области, или «в диапазоне до 5%» в зависимости от того, что больше.

Выражение «в комбинации с» означает, что два или более терапевтических средств вместе вводят субъекту в смеси, одновременно в виде отдельных агентов или последовательно в виде отдельных агентов в любом порядке.

В настоящем документе использованы общепринятые одно- и трехбуквенные коды обозначения аминокислот, как приведено в **табл. 1.**

**Таблица 1**

| Аминокислота | Трехбуквенный код | Однобуквенный код |
|--------------|-------------------|-------------------|
| Аланин       | Ala               | A                 |
| Аргинин      | Arg               | R                 |
| Аспарагин    | Asn               | N                 |
| Аспартат     | Asp               | D                 |
| Цистеин      | Cys               | C                 |
| Глутамат     | Gln               | E                 |
| Глутамин     | Glu               | Q                 |
| Глицин       | Gly               | G                 |
| Гистидин     | His               | H                 |
| Изолейцин    | Ile               | I                 |
| Лизин        | Lys               | K                 |

|             |     |   |
|-------------|-----|---|
| Метионин    | Met | M |
| Фенилаланин | Phe | F |
| Пролин      | Pro | P |
| Серин       | Ser | S |
| Треонин     | Thr | T |
| Триптофан   | Trp | W |
| Тирозин     | Tyr | Y |
| Валин       | Val | V |

**Агонистические антитела, специфически связывающие человеческий CD40**

В настоящем изобретении предложены агонистические антитела, специфически связывающие человеческий CD40, являющиеся эффективными при активации антигенпредставляющих клеток (АПК) и В-клеток. В отсутствие перекрестного сшивания антитела могут демонстрировать минимальную или отсутствующую агонистическую активность, таким образом, эти антитела, сохраняя эффективность, могут иметь улучшенный профиль безопасности по сравнению с другими антителами к CD40, находящимися в стадии клинической разработки для применения при онкологических показаниях.

Антитело CP-870,893, являющееся агонистом CD40, разработанное как IgG2 дикого типа, ранее протестировано в клинических исследованиях с участием пациентов с раком поджелудочной железы или меланомой. CP-870,893 способно активировать АПК без необходимости в перекрестном сшивании и является приблизительно в 20 раз более эффективным в отношении активации В-клеток по сравнению с активацией дендритных клеток. Эта суперагонистическая активность в качестве двухвалентного растворимого mAb в сочетании с преимущественной активацией В-клеток может приводить к синдрому высвобождения цитокинов (CRS), индуцированному интерлейкином-6 (IL-6), секретируемым В-клетками. В клинических исследованиях с участием пациентов наиболее частыми побочными эффектами этого антитела было развитие умеренного CRS, характеризующегося ознобом, лихорадкой, ригидностью мышц и другими симптомами, наблюдаемыми в день внутривенной инфузии антитела. Влияние CP-870,893 на В-клетки

может, таким образом, приводить к ограничивающей дозу токсичности при применении дозы препарата, недостаточной для активации АПК.

Агонистические антитела изобретения, специфически связывающие человеческий CD40, требующие для проявления своей агонистической активности перекрестного сшивания, могут обладать сниженной CRS-индуцированной потенциальной токсичностью. Не желая ограничиваться какой-либо конкретной теорией, предполагают, что на периферии циркулирующие АПК с меньшей вероятностью будут активироваться агонистическими антителами изобретения, специфически связывающими CD40, поскольку для того, чтобы произошла значимая мультимеризация более высокого порядка в результате перекрестного сшивания с FcγR и привела к последующей активации АПК, антитела должны достичь тканей. Активация АПК (например, дендритных клеток) может обладать более высокой клинической значимостью, чем активация В-клеток. Терапия рака агонистом CD40 тесно связана с активацией Т-клеток (French et al., 1999, *Nature Medicine*, 5:48-553; van Kooten et al., 2000, *J Leucoc Biol*, 67:2-17; Sotomayor et al., 1999, *Nature Medicine*, 5:780-787), и эта активация Т-клеток зависит от активации специализированных антигенпредставляющих клеток, в частности дендритных клеток (Melief et al., 2000, 75: 235-282).

В изобретении предложено выделенное агонистическое антитело, специфически связывающее человеческий CD40 с SEQ ID NO: 75.

В изобретении также предложено выделенное агонистическое антитело, специфически связывающее CD40 с SEQ ID NO: 75, причем для агонистической активности антитела требуется его перекрестное сшивание.

CD40 представляет собой экспрессируемый на клеточной поверхности гликопротеин, который относится к суперсемейству рецепторов фактора некроза опухоли (TNFR) и играет центральную роль в иммунной системе. Он экспрессируется на различных иммунных клетках, таких как В-клетки, дендритные клетки, моноциты и макрофаги, которые активируются при передаче сигнала

посредством CD40 (обзор Tasci et al., 2001, Cell. Mol. Life. Sci., (58), 4-43).

Активация дендритных клеток и В-клеток, опосредованная передачей сигнала CD40, запускает несколько биологических событий, включая активацию иммунных клеток, пролиферацию и продукцию цитокинов и хемокинов. Способы определения активации дендритных клеток и В-клеток, связанной с CD40, известны в данной области (Schonbeck et al., 2001, Cell Mol Life Sci., 58:40-43; van Kooten et al., 2000, J. Leuk., Biol., 67: 2-17); и описаны в настоящем документе. Иллюстративным способом является оценка усиления экспрессии поверхностных маркеров CD23, CD80, CD83, CD86 и HLA-DR или их комбинации с использованием стандартных способов, таких как цитометрия.

Зависимость агонистической активности от перекрестного сшивания можно оценить *in vitro*, используя известные способы. Например, активацию В-клеток или ДК можно оценить в отсутствие и в присутствии перекрестносшивающего линкера, такого как антитело к иммуноглобулину. *In vivo* перекрестное сшивание обычно происходит посредством взаимодействия Fc антитела с FcγR.

Иллюстративными агонистическими антителами, специфически связывающими человеческий CD40, для проявления агонистической активности которых требуется перекрестное сшивание, являются антитела C40M67, C40M66, C40M63, C40M62, C40M59, C40M58, C40M56, C40M55, C40M51, C40M18, C40M17, C40M12, C40M102, C40M103, C40M104, C40M105 и C40M121, описанные в настоящем документе.

Иллюстративным агонистическим антителом, специфически связывающим человеческий CD40, которое оказывает агонистическое действие на CD40 независимым от перекрестного сшивания образом, является антитело C40M126. C40M126 имеет мутацию S267E в области Fc, преобразующую антитело в независимый от перекрестного сшивания агонист. C40M126 и зависимое от перекрестного сшивания агонистическое mAb C40M121 имеют идентичные аминокислотные последовательности тяжелой цепи и легкой цепи за исключением мутации S267E.

В изобретении также предложено выделенное агонистическое

антитело, специфически связывающее человеческий CD40, которое по результатам измерения методом проточной цитометрии индуцирует экспрессию CD80, CD83, CD86 и HLA-DR на человеческих дендритных клетках.

В некоторых вариантах осуществления выделенное агонистическое антитело, специфически связывающее человеческий CD40, по результатам измерения методом проточной цитометрии индуцирует экспрессию CD23, CD80, CD83, CD86 и HLA-DR на человеческих В-клетках.

В некоторых вариантах осуществления выделенное агонистическое антитело, специфически связывающее человеческий CD40, по результатам измерения методом проточной цитометрии индуцирует экспрессию CD83 на человеческих дендритных клетках.

В некоторых вариантах осуществления выделенное агонистическое антитело, специфически связывающее человеческий CD40, по результатам измерения методом проточной цитометрии индуцирует экспрессию CD23 на человеческих В-клетках.

В изобретении также предложено выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, специфически связывающие человеческий CD40 с SEQ ID NO: 75, содержащие переменную область тяжелой цепи (HCDR) 1 с SEQ ID NO: 5, HCDR2 с SEQ ID NO: 10, HCDR3 с SEQ ID NO: 18, переменную область легкой цепи (LCDR) 1 с SEQ ID NO: 32, LCDR2 с SEQ ID NO: 34 и LCDR3 с SEQ ID NO: 47.

В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с человеческим CD40 в пределах остатков 46-64 или 75-76 с SEQ ID NO: 75. Термин «в пределах» означает, что 80% или более остатков эпитопа антитела связываются с остатком в пределах отрезков аминокислот 46-64 или 75-76 и что до 20% остатков эпитопа антитела связываются с остатком за пределами упомянутых отрезков аминокислот 46-64 или 75-76.

Эпитоп CD40, связывающийся с антителом, может быть определен, например, с использованием обмена водорода/дейтерия (обмен H/D) или путем анализа кристаллической структуры антитела в комплексе с CD40. Остатки эпитопа представляют собой остатки, защищенные антителом по меньшей мере на 5% разности уровней

дейтерирования посредством обмена атомов водорода с атомами дейтерия (H/D) или экспонируемые на поверхности аминокислотные остатки, определенные как связывающие антитело в кристаллической структуре комплекса антитела и CD40. В кристаллической структуре комплекса антитела и CD40 остатками эпитопа являются те остатки CD40, которые находятся на расстоянии в пределах 4 Å или менее от любого из остатков CDR антитела.

При анализе обмена атомов водорода с атомами дейтерия (H/D) белок CD40 инкубируют в присутствии или в отсутствие антитела в дейтерированной воде в течение заданных периодов времени, что приводит к включению дейтерия в обмениваемые атомы водорода, не защищенные антителом, с последующим расщеплением белка протеазой и анализом пептидных фрагментов с использованием жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ЖХ-МС). В иллюстративном анализе 5 мкл исследуемого антитела (10 мкг) или 5 мкл комплекса CD40 и исследуемого антитела (10 и 7,35 мкг соответственно) инкубируют с 120 мкл буферного раствора для мечения оксидом дейтерия (50 мМ фосфат, 100 мМ хлорид натрия при pH 7,4) в течение 0 с, 60 с, 300 с, 1800 с, 7200 с и 14 400 с. Реакцию обмена дейтерия гасят добавлением 63 мкл 5 М гидрохлорида гуанидина, и конечный уровень pH составляет 2,5. Погашенный образец подвергают расщеплению на колонке пепсином/протеазой типа XIII и анализу ЖХ-МС. Для расщепления пепсином/протеазой типа XIII денатурируют 5 мкг образца в 125 мкл контрольного буферного раствора (50 мМ фосфата, 100 мМ хлорида натрия при pH 7,4) посредством добавления 63 мкл 5 М гидрохлорида гуанидина (конечный уровень pH составляет 2,5) и инкубации смеси в течение 3 мин. Затем смесь подвергают расщеплению пепсином/протеазой типа XIII и полученные в результате пептиды анализируют с использованием системы сверхэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (СВЭЖХ-МС), состоящей из хроматографа Waters Acquity UPLC, соединенного с квадрупольным масс-спектрометром на платформе Q Exactive™ Hybrid Quadrupole-Orbitrap (Thermo). Исходные данные МС обрабатывают с использованием программного обеспечения HDX WorkBench,



предназначенного для анализа данных МС обмена Н/D. Концентрации дейтерия рассчитывают с использованием средней разности масс между дейтерированным пептидом и его нативной формой ( $t_0$ ). Идентификацию пептида осуществляют путем поиска данных МС/МС в сравнении с последовательностью CD40 с использованием программы Mascot. Допуск по массе для ионов предшественника и продукта составляет 20 ч/млн и 0,05 Да соответственно.

Для рентгеновской кристаллографии CD40 и исследуемое антитело экспрессируют и очищают с использованием стандартных протоколов. Комплекс CD40/исследуемое антитело инкубируют в течение ночи при 4 °C, концентрируют и отделяют от не образовавших комплекс соединений с помощью эксклюзионной хроматографии. Комплекс кристаллизуют методом паровой диффузии из различных известных испытуемых растворов, например растворов, содержащих ПЭГ3350, цитрат аммония и 2-(N-морфолино)этансульфоновую кислоту (МЭС).

Антитела, связывающие человеческий CD40 в пределах остатков 46-64 и 75-76 с SEQ ID NO: 75, могут быть образованы путем выделения антител, связывающих CD40, с использованием библиотек фагового дисплея, отбора антител, конкурирующих с эталонным антителом C40M126 (VN с SEQ ID NO: 62 и VL с SEQ ID NO: 69) за связывание с CD40 на 100%, и подтверждения эпитопа полученных антител путем решения кристаллической структуры комплекса антитело/CD40. В альтернативном варианте осуществления можно иммунизировать мышей, крыс или кроликов с использованием пептидов, охватывающих остатки 46-64 и 75-76 с SEQ ID NO: 75 и связывание образовавшихся антител можно оценивать в пределах упомянутой области.

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело обладает по меньшей мере одним из следующих свойств:

связывается с человеческим CD40 с SEQ ID NO: 75 с константой диссоциации ( $K_D$ ) около  $5 \times 10^{-9}$  М или менее при измерении  $K_D$  с использованием системы ProteOn XPR36 при 25°C в фосфатно-солевом буферном растворе Дульбекко, содержащем 0,01% полисорбат 20 (PS-20) и 100 мкг/мл бычьего сывороточного альбумина; или

требует перекрестного сшивания для проявления агонистической активности на В-клетках и дендритных клетках (ДК), причем агонистическую активность на В-клетках измеряют посредством поверхностной экспрессии CD23 на В-клетках, а агонистическую активность на ДК измеряют посредством поверхностной экспрессии CD83 на ДК в присутствии перекрестносшивающего агента (антитела к F(ab')<sub>2</sub> человека) в концентрации 20 мкг/мл, а поверхностную экспрессию CD23 и CD83 измеряют с использованием проточной цитометрии.

Аффинность антитела к человеческому CD40 можно определить экспериментально с использованием любого приемлемого способа. Иллюстративный способ включает применение оборудования ProteOn XPR36, Biacore 3000 или KinExA, твердофазный иммуносорбентный ферментный анализ (ИФА) или анализы конкурентного связывания, известные специалистам в данной области. Измеренное значение аффинности конкретного антитела к CD40 может изменяться при измерении в различных условиях (например, осмолярности, pH). Таким образом, измерения аффинности и других параметров связывания (например,  $K_D$ ,  $K_{on}$  и  $K_{off}$ ), как правило, выполняют в стандартизированных условиях и с применением стандартизированного буферного раствора, такого как буферный раствор, описанный в настоящем документе. Специалистам в данной области будет понятно, что внутренняя ошибка измерений аффинности, например, с применением Biacore 3000 или ProteOn (измеряемая как стандартное отклонение, CO), как правило, для измерений может находиться в пределах 5–33%, оказываясь в границах типичных пределов обнаружения. Следовательно, термин «около» в отношении значения  $K_D$  характеризует типичное стандартное отклонение в анализе. Например, типичное CO для значения  $K_D$ , равного  $1 \times 10^{-9}$  М, составляет  $\pm 0,33 \times 10^{-9}$  М.

Для анализов активации В-клеток человеческие В-клетки могут быть выделены из свежих или замороженных мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC) с использованием набора для отрицательного выделения по В-клеткам в соответствии с протоколом производителя (MACS Miltenyi). Для анализов активации ДК

человеческие моноциты могут быть выделены с использованием набора для отрицательного выделения по CD14 в соответствии с протоколом производителя (MACS Miltenyi) из замороженных/свежих PBMC, культивированных в течение 5 дней в полной среде RPMI (Invitrogen) в присутствии 100 нг/мл человеческого гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и человеческого IL-4 (Peprotech), причем пополнение сред проводят один раз в 2 дня. Титрование исследуемых антител к CD40 может быть выполнено путем их высевания в 96-луночный планшет с U-образным дном с добавлением либо В-клеток, либо ДК и инкубацией смеси в течение 15 минут при комнатной температуре. Можно добавлять питательные среды или перекрестносшивающий линкер, представляющий собой антитело к F(ab')<sub>2</sub>, в фиксированной концентрации 20 мкг/мл и инкубировать комплекс в течение 24 часов для проведения анализа активации ДК и в течение 48 часов для проведения анализа активации В-клеток при 37°C. В конце временной точки клетки можно собирать, дважды промывать проточным буферным раствором и инкубировать с человеческим Fc-блоком (Miltenyi) в течение 15 минут при комнатной температуре с последующей однократной отмывкой. Впоследствии клетки можно окрашивать для выявления маркеров активации CD23 или CD83 в течение 30 минут на льду с последующей двукратной отмывкой. Клетки анализируют с использованием системы BD Fortessa. В альтернативном варианте осуществления можно также оценивать поверхностную экспрессию маркеров активации CD80, CD86, HLA-DR.

В некоторых вариантах осуществления каркас тяжелой цепи антитела получен из человеческогоIGHV4-39\*01 (SEQ ID NO: 73), а каркас легкой цепи антитела получен из человеческого IGLV2-8\*01 (SEQ ID NO: 87).

В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения содержит переменную область тяжелой цепи (VH) с SEQ ID NO: 62 или 61 и переменную область легкой цепи (VL) с SEQ ID NO: 69.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH с SEQ ID NO: 62 и VL с SEQ ID NO: 69.

В некоторых вариантах осуществления VH кодируется полинуклеотидом, содержащим полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 103, а VL кодируется полинуклеотидом, содержащим полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 110.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH с SEQ ID NO: 61 и VL с SEQ ID NO: 69.

В некоторых вариантах осуществления VH кодируется полинуклеотидом, содержащим полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 102, а VL кодируется полинуклеотидом, содержащим полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 110.

В некоторых вариантах осуществления антитело относится к изотипу IgG1.

В некоторых вариантах осуществления антитело относится к изотипу IgG2.

В некоторых вариантах осуществления антитело относится к изотипу IgG3.

В некоторых вариантах осуществления антитело относится к изотипу IgG4.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH с SEQ ID NO: 62 и VL с SEQ ID NO: 69 и имеет изотип IgG1/ $\lambda$ , который необязательно содержит мутацию S267E по сравнению с IgG1 дикого типа.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH с SEQ ID NO: 62 и VL с SEQ ID NO: 69 и имеет изотип IgG1/ $\lambda$ , который необязательно содержит мутацию S267E/I332E по сравнению с IgG1 дикого типа.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH с SEQ ID NO: 62 и VL с SEQ ID NO: 69 и имеет изотип IgG1/ $\lambda$ , который необязательно содержит мутацию S267E/L328F по сравнению с IgG1 дикого типа.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH с SEQ ID NO: 62 и VL с SEQ ID NO: 69 и имеет изотип IgG1/ $\lambda$ , который необязательно содержит мутацию E233D/G237D/H268D/P271G/A330R/P238D по сравнению с IgG1 дикого типа.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH с SEQ ID NO: 61 и VL с SEQ ID NO: 69 и имеет изотип IgG1/ $\lambda$ , который необязательно содержит мутацию S267E по сравнению с IgG1 дикого типа.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH с SEQ ID NO: 61 и VL с SEQ ID NO: 69 и имеет изотип IgG1/ $\lambda$ , который необязательно содержит мутацию S267E/I332E по сравнению с IgG1 дикого типа.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH с SEQ ID NO: 61 и VL с SEQ ID NO: 69 и имеет изотип IgG1/ $\lambda$ , который необязательно содержит мутацию S267E/L328F по сравнению с IgG1 дикого типа.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH с SEQ ID NO: 61 и VL с SEQ ID NO: 69 и имеет изотип IgG1/ $\lambda$ , который необязательно содержит мутацию E233D/G237D/H268D/P271G/A330R/P238D по сравнению с IgG1 дикого типа.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь (HC) с SEQ ID NO: 129 и легкую цепь (LC) с SEQ ID NO: 136.

В некоторых вариантах осуществления HC кодируется полинуклеотидом, содержащим полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 155, а LC кодируется полинуклеотидом, содержащим полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 162.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь (HC) с SEQ ID NO: 128 и легкую цепь (LC) с SEQ ID NO: 136.

В некоторых вариантах осуществления HC кодируется полинуклеотидом, содержащим полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 154, а LC кодируется полинуклеотидом, содержащим полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 162.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь (HC) с SEQ ID NO: 127 и легкую цепь (LC) с SEQ ID NO: 136.

В некоторых вариантах осуществления HC кодируется

полинуклеотидом, содержащим полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 153, а LC кодируется полинуклеотидом, содержащим полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 162.

В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой мультиспецифическое антитело.

В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой биспецифическое антитело.

Антитело приемлемо для применения в терапии, например в лечении рака.

Антитело приемлемо для применения в терапии, например в лечении солидной опухоли.

Антитело приемлемо для применения в терапии, например в лечении меланомы.

Антитело приемлемо для применения в терапии, например в лечении рака легкого.

Антитело приемлемо для применения в терапии, например в лечении плоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ).

Антитело приемлемо для применения в терапии, например в лечении немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ).

Антитело приемлемо для применения в терапии, например в лечении аденокарциномы.

Антитело приемлемо для применения в терапии, например в лечении почечно-клеточной карциномы (ПКК) (например, светлоклеточной почечной карциномы или папиллярно-клеточной почечной карциномы) или ее метастатического поражения.

Антитело приемлемо для применения в терапии, например в лечении мезотелиомы.

Антитело приемлемо для применения в терапии, например в лечении носоглоточной карциномы (НГК).

Антитело приемлемо для применения в терапии, например, в лечении колоректального рака.

Антитело приемлемо для применения в терапии, например в лечении рака предстательной железы или резистентного к кастрации рака предстательной железы.

Антитело приемлемо для применения в терапии, например в лечении рака желудка.

Антитело приемлемо для применения в терапии, например в лечении рака яичника.

Антитело приемлемо для применения в терапии, например в лечении рака желудочно-кишечного тракта.

Антитело приемлемо для применения в терапии, например в лечении рака печени.

Антитело приемлемо для применения в терапии, например в лечении рака поджелудочной железы.

Антитело приемлемо для применения в терапии, например в лечении рака щитовидной железы.

Антитело приемлемо для применения в терапии, например в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи.

Антитело приемлемо для применения в терапии, например в лечении карциномы пищевода и желудочно-кишечного тракта.

Антитело приемлемо для применения в терапии, например в лечении рака груди.

Антитело приемлемо для применения в терапии, например в лечении рака фаллопиевой трубы.

Антитело приемлемо для применения в терапии, например в лечении рака головного мозга.

Антитело приемлемо для применения в терапии, например в лечении рака уретры.

Антитело приемлемо для применения в терапии, например в лечении эндометриоза.

Антитело приемлемо для применения в терапии, например в лечении рака шейки матки.

Антитело приемлемо для применения в терапии, например в лечении метастатического поражения рака.

Антитело приемлемо для применения в терапии, например в лечении множественной миеломы.

Антитело приемлемо для применения в терапии, например в лечении лимфомы.

Антитело приемлемо для применения в терапии, например в лечении лейкоза.

В изобретении также предложено выделенное агонистическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, специфически

связывающие CD40 с SEQ ID NO: 75, где антитело обладает по меньшей мере одним из следующих свойств:

связывается с человеческим CD40 с SEQ ID NO: 75 с константой диссоциации ( $K_D$ ) около  $5 \times 10^{-9}$  М или менее при измерении  $K_D$  с использованием системы ProteOn XPR36 при 25°C в фосфатно-солевом буферном растворе Дульбекко, содержащем 0,01% полисорбат 20 (PS-20) и 100 мкг/мл бычьего сывороточного альбумина; или

требует перекрестного сшивания для проявления агонистической активности на В-клетках и дендритных клетках (ДК), причем агонистическую активность на В-клетках измеряют посредством поверхностной экспрессии CD23 на В-клетках, а агонистическую активность на ДК измеряют посредством поверхностной экспрессии CD83 на ДК в присутствии перекрестносшивающего агента (антитела к F(ab')<sub>2</sub> человека) в концентрации 20 мкг/мл, а поверхностную экспрессию CD23 и CD83 измеряют с использованием проточной цитометрии.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NO: 1, 8, 22, 28, 38 или 42 соответственно, VH и VL с SEQ ID NO: 48 и 63 соответственно и/или тяжелую цепь (HC) и легкую цепь (LC) с SEQ ID NO: 114 и 130 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления VH и VL кодируются полинуклеотидом, содержащим полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 89 и 104 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления HC и LC кодируются полинуклеотидом, содержащим полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 140 и 156 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NO: 2, 7, 25, 26, 39 или 44 соответственно, VH и VL с SEQ ID NO: 49 и 64 соответственно и/или тяжелую цепь (HC) и легкую цепь (LC) с SEQ ID NO: 115 и 131 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления VH и VL кодируются полинуклеотидом, содержащим полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 90 и 105 соответственно.



В некоторых вариантах осуществления HC и LC кодируются полинуклеотидом, содержащим полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 141 и 157 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NO: 2, 7, 24, 26, 39 или 44 соответственно, VH и VL с SEQ ID NO: 50 и 64 соответственно и/или тяжелую цепь (HC) и легкую цепь (LC) с SEQ ID NO: 116 и 131 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления VH и VL кодируются полинуклеотидом, содержащим полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 91 и 105 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления HC и LC кодируются полинуклеотидом, содержащим полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 142 и 157 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NO: 2, 7, 23, 26, 39 или 44 соответственно, VH и VL с SEQ ID NO: 51 и 64 соответственно; и/или тяжелую цепь (HC) и легкую цепь (LC) с SEQ ID NO: 117 и 131 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления VH и VL кодируются полинуклеотидом, содержащим полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 92 и 105 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления HC и LC кодируются полинуклеотидом, содержащим полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 143 и 157 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NO: 3, 13, 17, 27, 33 и 43 соответственно; VH и VL с SEQ ID NO: 52 и 65 соответственно; и/или тяжелую цепь (HC) и легкую цепь (LC) с SEQ ID NO: 118 и 132 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления VH и VL кодируются полинуклеотидом, содержащим полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 93 и 106 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления HC и LC кодируются полинуклеотидом, содержащим полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 144 и 158 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NO: 4, 6, 19, 27, 33 и 43 соответственно; VH и VL с SEQ ID NO: 53 и 65 соответственно; и/или тяжелую цепь (HC) и легкую цепь (LC) с SEQ ID NO: 119 и 132 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления VH и VL кодируются полинуклеотидом, содержащим полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 94 и 106 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления HC и LC кодируются полинуклеотидом, содержащим полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 145 и 158 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NO: 4, 6, 20, 27, 33 и 43 соответственно; VH и VL с SEQ ID NO: 54 и 65 соответственно; и/или тяжелую цепь (HC) и легкую цепь (LC) с SEQ ID NO: 120 и 132 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления VH и VL кодируются полинуклеотидом, содержащим полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 95 и 106 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления HC и LC кодируются полинуклеотидом, содержащим полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 146 и 158 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NO: 2, 7, 14, 27, 33 и 43 соответственно; VH и VL с SEQ ID NO: 55 и 65 соответственно; и/или тяжелую цепь (HC) и легкую цепь (LC) с SEQ ID NO: 121 и 132 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления VH и VL кодируются полинуклеотидом, содержащим полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 96 и 106 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления HC и LC кодируются полинуклеотидом, содержащим полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 147 и 158 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NO: 4, 6, 21, 27, 33 и 43 соответственно; VH и VL с SEQ ID NO: 56 и 65

соответственно; и/или тяжелую цепь (HC) и легкую цепь (LC) с SEQ ID NO: 122 и 132 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления VH и VL кодируются полинуклеотидом, содержащим полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 97 и 106 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления HC и LC кодируются полинуклеотидом, содержащим полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 148 и 158 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NO: 4, 9, 15, 30, 36 или 41 соответственно, VH и VL с SEQ ID NO: 57 и 66 соответственно; и/или тяжелую цепь (HC) и легкую цепь (LC) с SEQ ID NO: 123 и 133 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления VH и VL кодируются полинуклеотидом, содержащим полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 98 и 107 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления HC и LC кодируются полинуклеотидом, содержащим полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 149 и 159 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NO: 4, 11, 16, 29, 37 или 40 соответственно, VH и VL с SEQ ID NO: 58 и 67 соответственно; и/или тяжелую цепь (HC) и легкую цепь (LC) с SEQ ID NO: 124 и 134 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления VH и VL кодируются полинуклеотидом, содержащим полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 99 и 108 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления HC и LC кодируются полинуклеотидом, содержащим полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 150 и 160 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NO: 4, 12, 15, 30, 35 или 46 соответственно, VH и VL с SEQ ID NO: 59 и 68 соответственно и/или тяжелую цепь (HC) и легкую цепь (LC) с SEQ ID NO: 125 и 135 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления VH и VL кодируются

полинуклеотидом, содержащим полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 100 и 109 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления HC и LC кодируются полинуклеотидом, содержащим полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 151 и 161 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NO: 4, 9, 15, 30, 36 или 41 соответственно, VH и VL с SEQ ID NO: 57 и 70 соответственно и/или тяжелую цепь (HC) и легкую цепь (LC) с SEQ ID NO: 123 и 137 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления VH и VL кодируются полинуклеотидом, содержащим полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 98 и 111 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления HC и LC кодируются полинуклеотидом, содержащим полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 149 и 163 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NO: 4, 9, 15, 31, 36 или 41 соответственно, VH и VL с SEQ ID NO: 57 и 71 соответственно и/или тяжелую цепь (HC) и легкую цепь (LC) с SEQ ID NO: 123 и 138 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления VH и VL кодируются полинуклеотидом, содержащим полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 98 и 112 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления HC и LC кодируются полинуклеотидом, содержащим полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 149 и 164 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NO: 4, 9, 15, 31, 36 или 41 соответственно, VH и VL с SEQ ID NO: 57 и 72 соответственно и/или тяжелую цепь (HC) и легкую цепь (LC) с SEQ ID NO: 123 и 139 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления VH и VL кодируются полинуклеотидом, содержащим полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 98 и 113 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления HC и LC кодируются

полинуклеотидом, содержащим полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 149 и 165 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело изобретения содержит определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR) 1 (HCDR1), 2 (HCDR2) и 3 (HCDR3), аминокислотные последовательности вариабельной области тяжелой цепи (VH) с SEQ ID NO: 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61 или 62, причем HCDR определяются по Кабату, Чотиа или IMGT.

В некоторых вариантах осуществления антитело изобретения содержит определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR) 1 (LCDR1), 2 (LCDR2) и 3 (LCDR3), аминокислотные последовательности вариабельной области легкой цепи (VL) с SEQ ID NO: 63, 64, 65, 66, 67, 68, 70, 71 или 72, причем LCDR определяются по Кабату, Чотиа или IMGT.

В некоторых вариантах осуществления антитело изобретения содержит VH с SEQ ID NO: 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61 или 62.

В некоторых вариантах осуществления антитело изобретения содержит VL с SEQ ID NO: 63, 64, 65, 66, 67, 68, 70, 71 или 72.

Последовательности HCDR и LCDR иллюстративных антител к CD40 изобретения показаны в **таблице 2**. Белковые и аминокислотные последовательности VH, VL, HC и LC иллюстративных антител к CD40 изобретения показаны в **таблице 3**.

**Таблица 2**

| mAb    | SEQ ID NO: |    |       |       |       |       |       |       |
|--------|------------|----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|        | VH         | VL | HCDR1 | HCDR2 | HCDR3 | LCDR1 | LCDR2 | LCDR3 |
| C40M67 | 48         | 63 | 1     | 8     | 22    | 28    | 38    | 42    |
| C40M66 | 49         | 64 | 2     | 7     | 25    | 26    | 39    | 44    |
| C40M63 | 50         | 64 | 2     | 7     | 24    | 26    | 39    | 44    |
| C40M62 | 51         | 64 | 2     | 7     | 23    | 26    | 39    | 44    |
| C40M59 | 52         | 65 | 3     | 13    | 17    | 27    | 33    | 43    |
| C40M58 | 53         | 65 | 4     | 6     | 19    | 27    | 33    | 43    |
| C40M56 | 54         | 65 | 4     | 6     | 20    | 27    | 33    | 43    |
| C40M55 | 55         | 65 | 2     | 7     | 14    | 27    | 33    | 43    |
| C40M51 | 56         | 65 | 4     | 6     | 21    | 27    | 33    | 43    |

|         |    |    |   |    |    |    |    |    |
|---------|----|----|---|----|----|----|----|----|
| C40M18  | 57 | 66 | 4 | 9  | 15 | 30 | 36 | 41 |
| C40M17  | 58 | 67 | 4 | 11 | 16 | 29 | 37 | 40 |
| C40M12  | 59 | 68 | 4 | 12 | 15 | 30 | 35 | 46 |
| C40M9   | 60 | 69 | 5 | 10 | 18 | 32 | 34 | 47 |
| C40M102 | 57 | 70 | 4 | 9  | 15 | 30 | 36 | 41 |
| C40M103 | 57 | 71 | 4 | 9  | 15 | 31 | 36 | 41 |
| C40M104 | 57 | 72 | 4 | 9  | 15 | 31 | 36 | 41 |
| C40M105 | 61 | 69 | 5 | 10 | 18 | 32 | 34 | 47 |
| C40M121 | 62 | 69 | 5 | 10 | 18 | 32 | 34 | 47 |
| C40M126 | 62 | 69 | 5 | 10 | 18 | 32 | 34 | 47 |

Таблица 3

|         | Аминокислотные последовательности |                 |                         |                        | Последовательности ДНК |                     |                               |                              |
|---------|-----------------------------------|-----------------|-------------------------|------------------------|------------------------|---------------------|-------------------------------|------------------------------|
| mAb     | VH с SEQ ID NO:                   | VL с SEQ ID NO: | SEQ ID NO тяжелой цепи: | SEQ ID NO легкой цепи: | ДНК VH с SEQ ID NO:    | ДНК VL с SEQ ID NO: | ДНК тяжелой цепи с SEQ ID NO: | ДНК легкой цепи с SEQ ID NO: |
| C40M67  | 48                                | 63              | 114                     | 130                    | 89                     | 104                 | 140                           | 156                          |
| C40M66  | 49                                | 64              | 115                     | 131                    | 90                     | 105                 | 141                           | 157                          |
| C40M63  | 50                                | 64              | 116                     | 131                    | 91                     | 105                 | 142                           | 157                          |
| C40M62  | 51                                | 64              | 117                     | 131                    | 92                     | 105                 | 143                           | 157                          |
| C40M59  | 52                                | 65              | 118                     | 132                    | 93                     | 106                 | 144                           | 158                          |
| C40M58  | 53                                | 65              | 119                     | 132                    | 94                     | 106                 | 145                           | 158                          |
| C40M56  | 54                                | 65              | 120                     | 132                    | 95                     | 106                 | 146                           | 158                          |
| C40M55  | 55                                | 65              | 121                     | 132                    | 96                     | 106                 | 147                           | 158                          |
| C40M51  | 56                                | 65              | 122                     | 132                    | 97                     | 106                 | 148                           | 158                          |
| C40M18  | 57                                | 66              | 123                     | 133                    | 98                     | 107                 | 149                           | 159                          |
| C40M17  | 58                                | 67              | 124                     | 134                    | 99                     | 108                 | 150                           | 160                          |
| C40M12  | 59                                | 68              | 125                     | 135                    | 100                    | 109                 | 151                           | 161                          |
| C40M9   | 60                                | 69              | 126                     | 136                    | 101                    | 110                 | 152                           | 162                          |
| C40M102 | 57                                | 70              | 123                     | 137                    | 98                     | 111                 | 149                           | 163                          |
| C40M103 | 57                                | 71              | 123                     | 138                    | 98                     | 112                 | 149                           | 164                          |
| C40M104 | 57                                | 72              | 123                     | 139                    | 98                     | 113                 | 149                           | 165                          |

|         |    |    |     |     |  |     |     |     |     |
|---------|----|----|-----|-----|--|-----|-----|-----|-----|
| C40M105 | 61 | 69 | 127 | 136 |  | 102 | 110 | 153 | 162 |
| C40M121 | 62 | 69 | 128 | 136 |  | 103 | 110 | 154 | 162 |
| C40M126 | 62 | 69 | 129 | 136 |  | 103 | 110 | 155 | 162 |

Варианты агонистических антител изобретения, специфически связывающих CD40, входят в пределы объема настоящего изобретения. Например, варианты могут содержать одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать аминокислотных замен в VH и/или VL, которые не оказывают нежелательного влияния на свойства антитела. В некоторых вариантах осуществления идентичность последовательностей может составлять около 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% с аминокислотной последовательностью VH или VL изобретения.

Процентная идентичность между двумя последовательностями является функцией количества идентичных положений, общих для последовательностей (т. е. % идентичности=кол-во идентичных положений/общее кол-во положений x 100), с учетом количества гэпов и длины каждого гэта, который необходимо вводить для оптимального выравнивания двух последовательностей.

Процентную идентичность между двумя аминокислотными последовательностями можно определять с помощью алгоритма, описанного в E. Meyers and W. Miller (*Comput. Appl. Biosci.*, 4:11-17 (1988)), который встроен в программу ALIGN (версия 2.0), используя весовую таблицу остатков PAM120, штраф на длину гэта 12 и штраф на гэта 4. В дополнение к этому процентную идентичность двух аминокислотных последовательностей можно определять с помощью алгоритма, описанного в Needleman and Wunsch (*J. Mol. Biol.* 48:444-453 (1970)), который встроен в программу GAP из программного пакета GCG (доступен на сайте [http://\\_www\\_gcg\\_com](http://_www_gcg_com)), используя либо матрицу Blossum 62, либо матрицу PAM250, с весом гэпов 16, 14, 12, 10, 8, 6 или 4 и весом длины гэпов 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

В некоторых вариантах осуществления агонистическое антитело, специфически связывающее человеческий CD40, содержит VH, которая по меньшей мере на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,

96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична VH с SEQ ID NO: 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61 или 62.

В некоторых вариантах осуществления агонистическое антитело, специфически связывающее человеческий CD40, содержит VL, которая по меньшей мере на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична VL с SEQ ID NO: 63, 64, 65, 66, 67, 68, 70, 71 или 72.

В некоторых вариантах осуществления агонистическое антитело изобретения, специфически связывающее человеческий CD40, содержит VH, которая по меньшей мере на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична VH с SEQ ID NO: 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61 или 62, и VL, которая по меньшей мере на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична VL с SEQ ID NO: 63, 64, 65, 66, 67, 68, 70, 71 или 72.

В некоторых вариантах осуществления агонистическое антитело изобретения, специфически связывающее человеческий CD40, содержит VH с SEQ ID NO: 48 и VL с SEQ ID NO: 63, причем VH, VL или как VH, так и VL необязательно содержат одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать аминокислотных замен.

В некоторых вариантах осуществления агонистическое антитело изобретения, специфически связывающее человеческий CD40, содержит VH с SEQ ID NO: 49 и VL с SEQ ID NO: 64, причем VH, VL или как VH, так и VL необязательно содержат одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать аминокислотных замен.

В некоторых вариантах осуществления агонистическое антитело, специфически связывающее человеческий CD40, содержит VH с SEQ ID NO: 50 и VL с SEQ ID NO: 64, причем VH, VL или как VH, так и VL необязательно содержат одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать аминокислотных замен.



В некоторых вариантах осуществления агонистическое антитело, специфически связывающее человеческий CD40, содержит VH с SEQ ID NO: 51 и VL с SEQ ID NO: 64, причем VH, VL или как VH, так и VL необязательно содержат одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать аминокислотных замен.

В некоторых вариантах осуществления агонистическое антитело, специфически связывающее человеческий CD40, содержит VH с SEQ ID NO: 52 и VL с SEQ ID NO: 65, причем VH, VL или как VH, так и VL необязательно содержат одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать аминокислотных замен.

В некоторых вариантах осуществления агонистическое антитело, специфически связывающее человеческий CD40, содержит VH с SEQ ID NO: 53 и VL с SEQ ID NO: 65, причем VH, VL или как VH, так и VL необязательно содержат одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать аминокислотных замен.

В некоторых вариантах осуществления агонистическое антитело, специфически связывающее человеческий CD40, содержит VH с SEQ ID NO: 54 и VL с SEQ ID NO: 65, причем VH, VL или как VH, так и VL необязательно содержат одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать аминокислотных замен.

В некоторых вариантах осуществления агонистическое антитело, специфически связывающее человеческий CD40, содержит VH с SEQ ID NO: 55 и VL с SEQ ID NO: 65, причем VH, VL или как VH, так и VL необязательно содержат одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать аминокислотных замен.

В некоторых вариантах осуществления агонистическое

антитело, специфически связывающее человеческий CD40, содержит VH с SEQ ID NO: 56 и VL с SEQ ID NO: 65, причем VH, VL или как VH, так и VL необязательно содержат одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать аминокислотных замен.

В некоторых вариантах осуществления агонистическое антитело, специфически связывающее человеческий CD40, содержит VH с SEQ ID NO: 57 и VL с SEQ ID NO: 66, причем VH, VL или как VH, так и VL необязательно содержат одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать аминокислотных замен.

В некоторых вариантах осуществления агонистическое антитело, специфически связывающее человеческий CD40, содержит VH с SEQ ID NO: 58 и VL с SEQ ID NO: 67, причем VH, VL или как VH, так и VL необязательно содержат одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать аминокислотных замен.

В некоторых вариантах осуществления агонистическое антитело, специфически связывающее человеческий CD40, содержит VH с SEQ ID NO: 59 и VL с SEQ ID NO: 68, причем VH, VL или как VH, так и VL необязательно содержат одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать аминокислотных замен.

В некоторых вариантах осуществления агонистическое антитело, специфически связывающее человеческий CD40, содержит VH с SEQ ID NO: 57 и VL с SEQ ID NO: 70, причем VH, VL или как VH, так и VL необязательно содержат одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать аминокислотных замен.

В некоторых вариантах осуществления агонистическое антитело, специфически связывающее человеческий CD40, содержит

VH с SEQ ID NO: 57 и VL с SEQ ID NO: 71, причем VH, VL или как VH, так и VL необязательно содержат одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать аминокислотных замен.

В некоторых вариантах осуществления агонистическое антитело, специфически связывающее человеческий CD40, содержит VH с SEQ ID NO: 57 и VL с SEQ ID NO: 72, причем VH, VL или как VH, так и VL необязательно содержат одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать аминокислотных замен.

В некоторых вариантах осуществления агонистическое антитело, специфически связывающее человеческий CD40, содержит VH с SEQ ID NO: 61 и VL с SEQ ID NO: 69, причем VH, VL или как VH, так и VL необязательно содержат одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать аминокислотных замен.

В некоторых вариантах осуществления агонистическое антитело, специфически связывающее человеческий CD40, содержит VH с SEQ ID NO: 62 и VL с SEQ ID NO: 69, причем VH, VL или как VH, так и VL необязательно содержат одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать аминокислотных замен.

В некоторых вариантах осуществления агонистическое антитело, специфически связывающее человеческий CD40, содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности LCDR1, LCDR2 и LCDR3, причем одна или более последовательностей CDR содержат указанные аминокислотные последовательности на основе описанных в настоящем документе антител (например, антител, представленных в **таблице 2**) или их консервативные модификации, и при этом антитела сохраняют желаемые функциональные свойства

агонистических антител изобретения, специфически связывающих CD40.

Агонистическое антитело, специфически связывающее человеческий CD40, содержащее определенные последовательности HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 и их консервативные модификации, имеет по меньшей мере одно из следующих свойств:

связывается с человеческим CD40 с SEQ ID NO: 75 с константой диссоциации ( $K_D$ ) около  $5 \times 10^{-9}$  М или менее при измерении  $K_D$  с использованием системы ProteOn XPR36 при 25°C в фосфатно-солевом буферном растворе Дульбекко, содержащем 0,01% полисорбат 20 (PS-20) и 100 мкг/мл бычьего сывороточного альбумина; или

требует перекрестного сшивания для проявления агонистической активности на В-клетках и дендритных клетках (ДК), причем агонистическую активность на В-клетках измеряют посредством поверхностной экспрессии CD23 на В-клетках, а агонистическую активность на ДК измеряют посредством поверхностной экспрессии CD83 на ДК в присутствии перекрестносшивающего агента (антитела к F(ab')<sub>2</sub> человека) в концентрации 20 мкг/мл, а поверхностную экспрессию CD23 и CD83 измеряют с использованием проточной цитометрии.

Термин «консервативная модификация» относится к модификациям аминокислот, которые не оказывают значимого влияния или не изменяют характеристики связывания антитела, содержащего такие аминокислотные последовательности. Консервативные модификации включают замены, добавления и делеции аминокислот. Консервативные замены представляют собой замены, в которых аминокислота заменена аминокислотным остатком, имеющим сходную боковую цепь. Семейства аминокислотных остатков, имеющих сходные боковые цепи, четко определены и включают аминокислоты с кислыми боковыми цепями (например, аспарагиновую кислоту, глутаминовую кислоту), основными боковыми цепями (например, лизин, аргинин, гистидин), неполярными боковыми цепями (например, аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин, метионин), незаряженными полярными боковыми цепями (например, глицин, аспарагин, глутамин, цистеин, серин, треонин, тирозин, триптофан),

ароматическими боковыми цепями (например, фенилаланин, триптофан, гистидин, тирозин), алифатическими боковыми цепями (например, глицин, аланин, валин, лейцин, изолейцин, серин, треонин), амидами (например, аспарагин, глутамин), бета-разветвленными боковыми цепями (например, треонин, валин, изолейцин) и серосодержащими боковыми цепями (цистеин, метионин). Кроме того, любой нативный остаток в полипептиде может быть также замещен аланином, как описано ранее для способа мутагенеза с аланиновым сканированием (MacLennan et al., *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 643:55-67, 1998; Sasaki et al., *Adv. Biophys.* 35:1-24, 1998). Аминокислотные замены в антителах изобретения могут быть выполнены хорошо известными способами, например методом ПЦР-опосредованного мутагенеза (патент США № 4,683,195). Альтернативно могут быть созданы библиотеки вариантов, используя известные способы, например используя случайные (NNK) или неслучайные кодоны, например кодоны DVK, кодирующие 11 аминокислот (Ala, Cys, Asp, Glu, Gly, Lys, Asn, Arg, Ser, Tyr, Trp). Характеристики полученных в результате вариантов антител могут быть исследованы с использованием анализов, описанных в настоящем документе.

Хотя варианты осуществления, проиллюстрированные в примерах, содержат пары переменных областей (одну для тяжелой цепи и одну для легкой цепи), специалист в данной области способен распознать, что альтернативные варианты осуществления могут содержать одиночные переменные области тяжелой или легкой цепи. Одиночную переменную область можно использовать для скрининга переменных доменов, способных к формированию двухдоменного специфического антигенсвязывающего фрагмента, способного, например, специфически связываться с CD40. Такой скрининг можно осуществлять методами скрининга фагового дисплея, например, с применением иерархического двойного комбинаторного подхода, раскрытого в международной патентной публикации № WO1992/01047. При этом подходе используют отдельную колонию, содержащую клон либо с H, либо с L цепью, для заражения полной библиотеки клонов, кодирующих другую цепь (L или H), и полученный в результате двухцепочечный специфический

антигенсвязывающий домен селективно отбирают в соответствии с описанными в настоящем документе методами фагового дисплея и тестируют его связывание с CD40 и агонистическую активность.

Антитела изобретения могут быть созданы с использованием различных технологий. Например, для создания моноклональных антител можно использовать метод гибридом по Kohler and Milstein, *Nature* 256:495, 1975. В методе гибридом мышь или другое животное-хозяина, например хомяка, крысу или обезьяну, иммунизируют CD40 или фрагментами CD40 человека или яванского макака (супо), такими как внеклеточный домен CD40, с последующим слиянием спленоцитов от иммунизированных животных с клетками миеломы с использованием стандартных способов с образованием клеток гибридомы (Goding, *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice*, pp.59-103 (Academic Press, 1986)). Колонии, возникающие из одиночных клеток иммортализованной гибридомы, отбирают на основе продукции антител с желаемыми свойствами, такими как специфичность связывания, перекрестная реактивность или ее отсутствие и аффинность к антигену.

Для продукции антител к CD40 изобретения можно использовать различных животных-хозяев. Например, для создания мышинных антител к человеческому CD40 можно использовать мышей линии Balb/c. Антитела, полученные от мышей линии Balb/c и от других животных, отличных от человека, могут быть гуманизированы с использованием различных технологий для создания последовательностей, имеющих большее сходство с человеческими последовательностями. Иллюстративные методы гуманизации, включающие отбор человеческих акцепторных каркасов, известны и включают прививание CDR (патент США № 5,225,539), прививание определяющей специфичность области (SDR) (патент США № 6,818,749), изменение поверхности (Padlan, *Mol Immunol* 28:489-499, 1991), изменение поверхности определяющих специфичность остатков (патентная публикация США № 20100261620), адаптацию к человеческим последовательностям (или адаптацию к человеческим каркасам) (патентная публикация США № US2009/0118127), супергуманизацию (патент США № 7,709,226) и направляемую селекцию (Osbourne *et al.* (2005) *Methods* 36:61-68, 2005; патент

США № 5,565,332). В этих способах CDR родительских антител переносят на человеческие каркасы, которые могут быть выбраны на основе их общей гомологии с родительскими каркасами, на основе длины каркаса CDR, гомологии или канонической структуры, либо их комбинации.

Гуманизированные антитела могут быть дополнительно оптимизированы с улучшением их селективности или аффинности к желаемому антигену путем включения измененных остатков, поддерживающих каркас, с сохранением аффинности связывания (обратных мутаций) такими методами, как описано в международной патентной публикации № WO90/007861 и в международной патентной публикации № WO92/22653, или путем введения изменения в любом из участков CDR, например, для улучшения аффинности антитела.

Для создания человеческих антител к белку-мишени можно использовать трансгенных мышей, несущих в своем геноме локусы человеческих иммуноглобулинов (Ig), которые описаны, например, в международной патентной публикации № WO90/04036; патенте США № 6,150,584; международной патентной публикации № WO99/45962, международной патентной публикации № WO02/066630, международной патентной публикации № WO02/43478, Lonberg et al. (1994) *Nature* 368:856-9; Green et al. (1994) *Nature Genet.* 7:13-21; Green & Jakobovits (1998) *Exp. Med.* 188:483-95; Lonberg and Huszar (1995) *Int. Rev. Immunol.* 13:65-93; Bruggemann et al. (1991) *Eur. J. Immunol.* 21:1323-1326; Fishwild et al. (1996) *Nat. Biotechnol.* 14:845-851; Mendez et al. (1997) *Nat. Genet.* 15:146-156; Green (1999) *J. Immunol. Methods* 231:11-23; Yang et al. (1999) *Cancer Res.* 59:1236-1243; Bruggemann and Taussig (1997) *Curr. Opin. Biotechnol.* 8:455-458; международной патентной публикации № WO02/043478). Эндогенные локусы иммуноглобулинов у таких мышей могут быть прерваны или делетированы, а в мышинный геном может быть встроен по меньшей мере один полный или частичный локус человеческого иммуноглобулина с использованием гомологичной или негомологичной рекомбинации, с использованием трансхромосом или с использованием минигенов. Для получения человеческих антител, направленных против выбранного антигена, с применением описанной выше технологии можно задействовать такие

компании, как Regeneron ([http://\\_www\\_regeneron\\_com](http://_www_regeneron_com)), Harbour Antibodies ([http://\\_www\\_harbourantibodies\\_com](http://_www_harbourantibodies_com)), Open Monoclonal Technology, Inc. (OMT) ([http://\\_www\\_omtinc\\_net](http://_www_omtinc_net)), KyMab ([http://\\_www\\_kymab\\_com](http://_www_kymab_com)), Trianni ([http://\\_www.trianni\\_com](http://_www.trianni_com)) и Ablexis ([http://\\_www\\_ablexis\\_com](http://_www_ablexis_com)).

Человеческие антитела можно выбирать из библиотеки фагового дисплея, где фаг конструируют с возможностью экспрессии человеческих иммуноглобулинов или их частей, таких как Fab, одноцепочечные антитела (scFv), либо неспаренные или спаренные переменные области антител (Knappik *et al.*, *J. Mol Biol* 296:57-86, 2000; Krebs *et al.*, *J Immunol Meth* 254:67-84, 2001; Vaughan *et al.*, *Nature Biotechnology* 14:309-314, 1996; Sheets *et al.*, *PITAS (USA)* 95:6157-6162, 1998; Hoogenboom and Winter, *J Mol Biol* 227:381, 1991; Marks *et al.*, *J Mol Biol* 222:581, 1991). Антитела изобретения могут быть выделены, например, из библиотеки фагового дисплея, экспрессирующей переменные области тяжелой и легкой цепей антитела в виде слитых белков с белком оболочки бактериофага рIX, как описано в публикации Shi *et al.*, *J Mol Biol* 397:385-96, 2010 и в международной патентной публикации № WO09/085462). В библиотеках можно проводить скрининг на связывание фагов с CD40 человека и/или яванского макака (*супо*), и полученные положительные клоны могут быть дополнительно охарактеризованы, из лизатов клонов могут быть выделены Fab и экспрессованы в виде полноразмерных IgG. Такие методы фагового дисплея для выделения человеческих антител описаны, например, в патентах США № 5,223,409; 5,403,484; и 5,571,698, выданных Ladner *et al.*; патентах США № 5,427,908 и 5,580,717, выданных Dower *et al.*; патентах США № 5,969,108 и 6,172,197, выданных McCafferty *et al.*; и патентах США № 5,885,793; 6,521,404; 6,544,731; 6,555,313; 6,582,915 и 6,593,081, выданных Griffiths *et al.*

Получение иммуногенных антигенов и продукция моноклональных антител могут быть выполнены с использованием любого приемлемого метода, такого как продукция рекомбинантного белка. Иммуногенные антигены можно вводить животным в форме очищенного белка или белковых смесей, включающих целые клетки или клеточные либо



тканевые экстракты, или антиген может быть образован *de novo* в организме животного из нуклеиновых кислот, кодирующих указанный антиген или его часть.

Антитела изобретения могут быть человеческими или гуманизированными.

В некоторых вариантах осуществления агонистические антитела изобретения, специфически связывающие человеческий CD40, содержат каркас VH, полученный из человеческого IGHV3-23\*03 (SEQ ID NO: 79), IGHV1-69\*01 (SEQ ID NO: 80), IGHV3-23\*01 (SEQ ID NO: 81), IGHV3-23\*04 (SEQ ID NO: 82) или IGHV4-39\*01 (SEQ ID NO: 73).

В некоторых вариантах осуществления агонистические антитела изобретения, специфически связывающие человеческий CD40, содержат каркас VL, полученный из человеческого IGKV3-20\*1 (SEQ ID NO: 74), IGKV4-1\*01 (SEQ ID NO: 84), IGKV1-39\*01 (SEQ ID NO: 85), IGLV3-1\*01 (SEQ ID NO: 86) или IGLV2-8\*01 (SEQ ID NO: 87).

В некоторых вариантах осуществления агонистические антитела изобретения, специфически связывающие человеческий CD40, содержат каркас тяжелой цепи, полученный из человеческого IGHV3-23\*03 (SEQ ID NO: 79), и каркас легкой цепи, полученный из человеческого IGKV3-20\*01 (SEQ ID NO: 74).

В некоторых вариантах осуществления агонистические антитела изобретения, специфически связывающие человеческий CD40, содержат каркас тяжелой цепи, полученный из человеческого IGHV1-69\*01 (SEQ ID NO: 80), и каркас легкой цепи, полученный из человеческого IGKV4-1\*01 (SEQ ID NO: 84).

В некоторых вариантах осуществления агонистические антитела изобретения, специфически связывающие человеческий CD40, содержат каркас тяжелой цепи, полученный из человеческого IGHV1-69\*01 (SEQ ID NO: 80), и каркас легкой цепи, полученный из человеческого IGKV1-39\*01 (SEQ ID NO: 85).

В некоторых вариантах осуществления агонистические антитела изобретения, специфически связывающие человеческий CD40, содержат каркас тяжелой цепи, полученный из человеческого IGHV3-23\*01 (SEQ ID NO: 81), и каркас легкой цепи, полученный из человеческого IGKV1-39\*01 (SEQ ID NO: 85).

В некоторых вариантах осуществления агонистические антитела изобретения, специфически связывающие человеческий CD40, содержат каркас тяжелой цепи, полученный из человеческого IGHV3-23\*04 (SEQ ID NO: 82), и каркас легкой цепи, полученный из человеческого IGLV3-1\*01 (SEQ ID NO: 86).

В некоторых вариантах осуществления агонистические антитела изобретения, специфически связывающие человеческий CD40, содержат каркас тяжелой цепи, полученный из человеческого IGHV4-39\*01 (SEQ ID NO: 73), и каркас легкой цепи, полученный из человеческого IGLV2-8\*01 (SEQ ID NO: 87).

Антитела, содержащие переменные участки тяжелой или легкой цепи, «полученные из» конкретного каркаса или последовательности зародышевой линии, представляют собой антитела, полученные из системы, в которой используются зародышевые гены человеческого иммуноглобулина, например, из трансгенных мышей или из библиотек фаговых дисплеев, как описано ниже. Антитело, «полученное из» конкретного каркаса или последовательности зародышевой линии, может содержать отличия по аминокислотам по сравнению с последовательностью, из которой оно получено, например, из-за естественно возникающих соматических мутаций или намеренно введенных замен.

Антитела изобретения могут относиться к изотипу IgA, IgD, IgE, IgG или IgM. Антитела изобретения могут относиться к типу IgG1, IgG2, IgG3, IgG4.

Антитела изобретения дополнительно могут быть сконструированы с возможностью получения модифицированного антитела со сходными или измененными свойствами по сравнению с родительским антителом. В антителах изобретения могут быть сконструированы области VH, VL, VH и VL, константные области, каркас VH, каркас VL или любой или все из шести участков CDR.

Антитела изобретения могут быть сконструированы путем прививания CDR. Одну или более последовательностей CDR антител изобретения можно прививать на другую каркасную последовательность. Прививание CDR можно осуществлять с использованием способов, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем

документе, и в некоторых вариантах осуществления всех и каждого из пронумерованных вариантов осуществления, перечисленных ниже, антитела в соответствии с изобретением содержат VH, которая содержит HCDR1 с SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4 или 5, HCDR2 с SEQ ID NO: 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13, HCDR3 с SEQ ID NO: 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 и *tail*, содержащую LCDR1 с SEQ ID NO: 26, 27, 28, 29, 30, 31 или 32, LCDR2 с SEQ ID NO: 33, 34, 35, 36, 37, 38 или 39, и/или LCDR3 с SEQ ID NO: 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46 или 47, причем каркас VH получен не из IGHV3-23\*03 (SEQ ID NO: 79), IGHV1-69\*01 (SEQ ID NO: 80), IGHV3-23\*01 (SEQ ID NO: 81), IGHV3-23\*04 (SEQ ID NO: 82) или IGHV4-39\*01 (SEQ ID NO: 73), и каркас VL получен не из IGLV4-1\*01 (SEQ ID NO: 84), IGKV1-39\*01 (SEQ ID NO: 85), IGLV3-1\*01 (SEQ ID NO: 86) или IGLV2-8\*01 (SEQ ID NO: 87).

Используемые каркасные последовательности могут быть получены из общедоступных баз данных ДНК или опубликованной литературы, включающей последовательности генов антител зародышевой линии. Например, последовательности ДНК и кодируемые белковые последовательности человеческих генов переменных областей легкой и тяжелой цепей зародышевой линии можно найти в международной информационной системе IMGT®, international ImMunoGeneTics information system® [http://www-imgt.org](http://www.imgt.org). Каркасные последовательности, которые можно использовать для замены существующих каркасных последовательностей в антителах изобретения, представляют собой такие последовательности, которые имеют наибольшую процентную идентичность с родительскими каркасами.

Каркасные последовательности родительских и сконструированных антител можно подвергать дополнительной модификации, например, путем обратных мутаций, для восстановления и/или улучшения связывания полученного антитела с антигеном, как описано, например, в патенте США № 6,180,370. Каркасные последовательности родительских и сконструированных антител можно дополнительно подвергать модификациям путем получения мутаций в одном или более остатков в пределах

каркасной области или даже в пределах одной или более областей CDR, для удаления Т-клеточных эпитопов и, следовательно, уменьшения потенциальной иммуногенности антитела. Такой подход также называют «деиммунизацией», и более подробно он описан в патентной публикации США № 20030153043.

Остатки CDR антител изобретения можно подвергать мутации для улучшения одного или более свойств связывания интересующего антитела. Можно осуществлять сайт-направленный мутагенез или ПЦР-опосредованный мутагенез с целью введения мутации (-ий), а влияние на связывание антитела или на другое интересующее функциональное свойство можно оценивать в анализах *in vitro* или *in vivo*, как описано в настоящем документе и представлено в примерах. К иллюстративным заменам, которые можно вводить, относятся консервативные модификации, описанные выше. Более того, в пределах CDR, как правило, изменяют не более одного, двух, трех, четырех или пяти остатков.

Можно получать мутации в области Fc антитела изобретения с целью модуляции эффекторных функций и фармакокинетических свойств антитела.

В некоторых вариантах осуществления агонистические антитела изобретения, специфически связывающие человеческий CD40, содержат по меньшей мере одну замену в области Fc антитела.

Мутации в области Fc антитела изобретения могут быть получены с целью модуляции периода полужизни антитела. Например, мутацию M252Y/S254T/T256E можно вводить с целью увеличения периода полужизни полученного антитела (Dall'Acqua et al., J Biol Chem 281:23514-240, 2006).

В некоторых вариантах осуществления агонистическое антитело изобретения, специфически связывающее человеческий CD40, содержит в области Fc по меньшей мере одну мутацию, усиливающую связывание антитела с FcγRIIb.

Выражение «усиливающий связывание антитела с FcγRIIb» относится к статистически значимому увеличению связывания (например, к уменьшению значения EC<sub>50</sub>) FcγRIIb антителом изобретения, содержащим по меньшей мере одну мутацию в области

Fc, по сравнению с аналогичным антителом без мутации.

Связывание антитела с FcγRIIb можно оценивать на клетках, сконструированных для экспрессии FcγRIIb, с использованием проточной цитометрии. В иллюстративном анализе связывания в 96-луночный планшет высевают  $2 \times 10^5$  клеток на лунку и блокируют буферным раствором для окрашивания с бычьим сывороточным альбумином ([BCA], BD Biosciences, г. Сан-Хосе, США) в течение 30 мин при 4 °C. Клетки инкубируют с исследуемым антителом на льду в течение 1,5 ч при 4 °C. После двукратного промывания буферным раствором для окрашивания BSA клетки инкубируют с меченым R-фикоэритрином (R-PE) вторичным антителом к человеческому IgG (Jackson ImmunoResearch Laboratories) в течение 45 мин при 4 °C. Клетки дважды промывают в буферном растворе для окрашивания, после чего повторно суспендируют в 150 мкл буферного раствора для окрашивания, содержащего разведенный в соотношении 1: 200 краситель DRAQ7 для живых/мертвых клеток (Cell Signaling Technology, г. Данверс, США). Сигналы PE и DRAQ7 от окрашенных клеток определяют с помощью проточного цитометра Miltenyi\_\_MACSQuant (Miltenyi Biotec, г. Оберн, США) с использованием соответственно канала B2 и B4. Живые клетки стробируют по исключению DRAQ7, а средние геометрические значения сигналов флуоресценции определяют для сбора по меньшей мере 10 000 случаев живых клеток. Для анализа используют программное обеспечение FlowJo (Tree Star). Данные наносят на график как логарифм концентрации антител в зависимости от средних значений сигналов флуоресценции. С помощью программного обеспечения GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, Inc.) выполняют нелинейный регрессионный анализ и рассчитывают значения EC50.

Усиленное связывание с FcγRIIb агонистического антитела изобретения, специфически связывающего человеческий CD40, может усилить перекрестное сшивание молекул CD40, что приводит к более сильной активации CD40 агонистическими антителами изобретения. Иллюстративные мутации Fc, приводящие к получению антител, имеющих усиленное связывание с FcγRIIb, представляют собой мутацию S267E, мутацию S267D, мутацию S267E/I332E, мутацию

S267E/L328F, мутацию G236D/S267E и мутацию E233D/G237D/H268D/P271G/A330R/P238D, причем нумерация остатков соответствует индексу EU.

В некоторых вариантах осуществления агонистическое антитело изобретения, специфически связывающее человеческий CD40, содержит мутацию S267E в области Fc, причем нумерация остатков соответствует индексу EU.

В некоторых вариантах осуществления агонистическое антитело изобретения, специфически связывающее человеческий CD40, содержит мутацию S267E/I332E в области Fc, причем нумерация остатков соответствует индексу EU.

В некоторых вариантах осуществления агонистическое антитело изобретения, специфически связывающее человеческий CD40, содержит мутацию S267E/L328F в области F, причем нумерация остатков соответствует индексу EU.

В некоторых вариантах осуществления агонистическое антитело изобретения, специфически связывающее человеческий CD40, содержит мутацию E233D/G237D/H268D/P271G/A330R/P238D в области Fc, причем нумерация остатков соответствует индексу EU.

В некоторых вариантах осуществления агонистическое антитело изобретения, специфически связывающее человеческий CD40, содержит по меньшей мере одну мутацию в области Fc, которая усиливает связывание антитела с рецептором Fcγ (FcγR) и/или усиливает эффекторные функции Fc, такие как связывание с Clq, комплемент-зависимую цитотоксичность (GDC), антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC) или фагоцитоз (ADCP).

Положения в области Fc, в которых могут быть получены мутации для увеличения связывания антитела с активацией Fcγ и/или усиления эффекторных функций антитела, описаны, например, в патенте США № 6,737,056, патентной публикации США № 2015/0259434, Shields et al, (2001) J Biol Chem 276:6591-6604, Lazar et al, (2006) Proc Natl Acad Sci, 103:4005-4010, Stavenhagen et al., (2007) Cancer Res 67:8882-8890, Richards et al, (2008) Mol Cancer Ther 7:2517-2527, Diebolder et al.

Science; опубликованных в сети Интернет 13 марта 2014 г.; doi:10.1126/science.1248943, и включают положения 236, 239, 243, 256, 290, 292, 298, 300, 305, 312, 326, 330, 332, 333, 334, 345, 360, 339, 378, 396 или 430 (нумерация остатков соответствует индексу EU). Иллюстративные мутации, которые могут быть получены по одной или в комбинации, представляют собой: мутацию G236A, мутацию S239D, мутацию F243L, мутацию T256A, мутацию K290A, мутацию R292P, мутацию S298A, мутацию Y300L, мутацию V305L, мутацию K326A, мутацию A330K, мутацию I332E, мутацию E333A, мутацию K334A, мутацию A339T и мутацию P396L. Иллюстративные комбинированные замены, которые приводят к получению антител с повышенными ADCC или ADCP, представляют собой мутацию S239D/I332E, мутацию S298A/E333A/K334A, мутацию F243L/R292P/Y300L, мутацию F243L/R292P/Y300L/P396L, мутацию F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L и мутацию G236A/S239D/I332E в IgG1.

Положения области Fc, в которых могут быть получены мутации для усиления CDC антитела, представляют собой те, которые описаны, например, в международной заявке на патент W02014/108198, Idusogie et al, (2001) J Immunol 166:2571-2575 и Moore et al, (2010) Mabs, 2:181-189, и включают положения 267, 268, 324, 326, 333, 345 и 430. Иллюстративные мутации, которые могут быть получены по одной или в комбинации, представляют собой: мутацию S267E, мутацию F1268F, мутацию S324T, мутацию K326A, мутацию K326W, мутацию E333A, мутацию E345K, мутацию E345Q, мутацию E345R, мутацию E345Y, мутацию E430S, мутацию E430F и мутацию E430T. Иллюстративные комбинированные мутации, которые приводят к получению антител с повышенной CDC, представляют собой мутацию K326A/E333A, мутацию K326W/E333A, мутацию H268F/S324T, мутацию S267E/H268F, мутацию S267E/S324T и мутацию S267E/H268F/S324T в IgG1.

Способность моноклональных антител к индукции ADCC можно также усилить путем конструирования их олигосахаридного компонента. IgG1 или IgG3 человека претерпевают N-гликозилирование по Asn297 большинством гликанов в хорошо известных 2-антенарных формах G0, G0F, G1, G1F, G2 или G2F.

Антитела, продуцируемые несконструированными клетками CHO, как правило, имеют содержание фукозы в гликанах по меньшей мере около 85%. Удаление центральной фукозы из олигосахаридов типа 2-антенарного комплекса, присоединенных к областям Fc, усиливает ADCC антител посредством улучшенного связывания FcγRIIIa без изменения связывания с антигеном или активности CDC. Такие mAb можно получать, используя различные способы, которые, по имеющимся данным, приводят к успешной экспрессии антител с относительно высокой степенью дефукозилирования, несущих Fc-олигосахариды типа 2-антенарного комплекса, такие как контроль осмоляльности культуральной среды (Konno *et al.*, Cytotechnology 64:249-65, 2012), применение в качестве линии клеток-хозяев вариантной линии CHO Lec13 (Shields *et al.*, J Biol Chem 277:26733-26740, 2002), применение в качестве линии клеток-хозяев вариантной линии клеток CHO EB66 (Olivier *et al.*, MAb 2(4), 2010; электронное издание до печатного издания; PMID:20562582), применение гибридной клеточной линии крысы YB2/0 в качестве линии клеток-хозяев (Shinkawa *et al.*, J Biol Chem 278:3466-3473, 2003), введение малой интерферирующей РНК, специфичной к гену  $\alpha$ -1,6-фукозилтрансферазы (*FUT8*) (Mori *et al.*, Biotechnol Bioeng 88:901-908, 2004), или коэкспрессия  $\beta$ -1,4-N-ацетилглюкозаминилтрансферазы III и  $\alpha$ -маннозидазы II комплекса Гольджи, или применение сильного ингибитора альфа-маннозидазы I, кифунензина (Ferrara *et al.*, J Biol Chem 281:5032-5036, 2006, Ferrara *et al.*, Biotechnol Bioeng 93:851-861, 2006; Xhou *et al.*, Biotechnol Bioeng 99:652-65, 2008).

В некоторых вариантах осуществления агонистические антитела изобретения, специфически связывающие человеческий CD40, содержат 2-антенарную гликановую структуру с содержанием фукозы от около 0% до около 15%, например 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или 0%.

В некоторых вариантах осуществления агонистические антитела изобретения, специфически связывающие человеческий CD40, содержат 2-антенарную гликановую структуру с содержанием фукозы около 50%, 40%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 14%, 13%,



12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или 0%

Термин «содержание фукозы» означает количество моносахарида фукозы в пределах сахаридной цепи в положении Asn297. Относительное количество фукозы представляет собой процентное содержание фукозосодержащих структур, относящихся ко всем гликоструктурам. Они могут быть охарактеризованы и количественно определены множеством способов, например: 1) с использованием времяпролетной матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (MALDI-TOF) образца, обработанного N-гликозидазой F (например, комплексные, гибридные, олигоманнозные и высокоманнозные структуры), как описано в международной патентной публикации № WO2008/077546; 2) посредством ферментативного высвобождения гликанов Asn297 с последующей дериватизацией и обнаружением/количественным определением методом ВЭЖХ (СВЭЖХ) с флуоресцентным обнаружением и/или ВЭЖХ-МС (СВЭЖХ-МС); 3) анализом интактного белка нативного или восстановленного mAb с обработкой или без обработки гликанов Asn297 ферментом Endo S или другим ферментом, который расщепляет связь между первым и вторым моносахаридами GlcNAc, сохраняя фукозу присоединенной к первому GlcNAc; 4) расщеплением mAb на составляющие пептиды посредством ферментативного расщепления (например, трипсином или эндопептидазой Lys-C) и последующим разделением, обнаружением и количественным определением методом ВЭЖХ-МС (СВЭЖХ-МС); или 5) отделением олигосахаридов mAb от белка mAb на Asn 297 посредством специфического ферментативного дегликозилирования ферментом PNGase F. Высвобожденные олигосахариды можно метить флуорофором, разделять и идентифицировать различными вспомогательными методами, которые позволяют: точно охарактеризовать структуры гликанов посредством масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI) путем сравнения экспериментальных масс с теоретическими массами, определить степень сialiлирования с помощью ионообменной ВЭЖХ (GlycoSep C), разделить и количественно оценить формы олигосахаридов по критерию гидрофильности с помощью ВЭЖХ с обычной фазой (GlycoSep N) и разделить и количественно оценить формы олигосахаридов с помощью

высокоэффективного капиллярного электрофореза с лазер-индуцированной флуоресценцией (HPCE-LIF).

Выражения «низкофукозный» или «с низким содержанием фукозы», используемые в заявке, относятся к антителам с содержанием фукозы около 0-15%.

Выражения «нормофукозный» или «с нормальным содержанием фукозы», используемые в настоящем документе, относятся к антителам с содержанием фукозы более около 50%, как правило, более около 60%, 70%, 80% или более 85%.

Агонистические антитела изобретения, специфически связывающие CD40, имеющие усиленные ADCC, ADCP и/или CDC, могут использоваться для лечения гематологических злокачественных опухолей, экспрессирующих CD40.

Термины «антителозависимая клеточная цитотоксичность», «антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность» или «ADCC» представляют собой механизм индукции гибели клеток, который зависит от взаимодействия покрытых антителами клеток-мишеней с эффекторными клетками, обладающими литической активностью, например естественными киллерными клетками, моноцитами, макрофагами и нейтрофилами, посредством гамма-рецепторов Fc (FcγR), экспрессирующихся на эффекторных клетках. Например, ЕК-клетки экспрессируют FcγRIIIa, тогда как моноциты экспрессируют FcγRI, FcγRII и FcγRIIIa. Для оценки активности ADCC антител изобретения данное антитело можно добавлять к клеткам-мишеням в комбинации с эффекторными клетками иммунной системы, которые могут быть активированы комплексами антиген-антитело, что приводит к цитолизу клетки-мишени. Цитоллиз по существу обнаруживают по высвобождению из лизированных клеток метки (например, радиоактивных субстратов, флуоресцентных красителей или природных внутриклеточных белков). Иллюстративные эффекторные клетки для таких анализов включают моноклеарные клетки периферической крови (PBMC) и ЕК-клетки. Иллюстративные клетки-мишени включают клетки, экспрессирующие CD40.

«Антителозависимый клеточный фагоцитоз» (ADCP) относится к механизму уничтожения покрытых антителами клеток-мишеней путем

интернализации фагоцитарными клетками, такими как макрофаги или дендритные клетки. ADCP можно оценивать с использованием образовавшихся из моноцитов макрофагов в качестве эффекторных клеток и клеток экспрессирующих CD40, сконструированных с возможностью экспрессии GFP или другой маркирующей молекулы, в качестве клеток-мишеней. Соотношение эффекторных клеток и клеток-мишеней может составлять, например, 4: 1. Эффекторные клетки можно инкубировать с клетками-мишенями в течение 4 часов с исследуемым антителом к CD40 или без антитела. После инкубации клетки можно отделять с помощью аккутазы. Идентификацию макрофагов можно проводить с помощью антител к CD11b и к CD14, связанных с флуоресцентной меткой, а процент фагоцитоза можно определять на основании % флуоресцентного GFP в макрофагах CD11+CD14<sup>+</sup> стандартными методами.

«Комплемент-зависимая цитотоксичность», или «CDC», относится к механизму индукции гибели клеток, при котором эффекторный домен Fc связанного с мишенью антитела связывает и активирует компонент комплемента C1q, который в свою очередь активирует каскад комплемента, приводящий к гибели клетки-мишени. Активация комплемента может также приводить к осаждению компонентов комплемента на поверхности клеток-мишеней, что облегчает ADCC посредством связывания на лейкоцитах рецепторов комплемента (например, CR3). CDC для клеток, экспрессирующих CD40, можно измерять, например, высевая клетки, экспрессирующие CD40, в соответствующую питательную среду, добавляя в смесь антитела к CD4 с последующим добавлением объединенной человеческой сыворотки. После периода инкубации можно определять процентную долю (%) лизированных клеток как % клеток, окрашенных пропидия йодидом, в анализе цитометрии посредством сортировки клеток с активацией флуоресценции (FACS) стандартными методами.

Термины «усиленная ADCC», «усиленная CDC» и «усиленный ADCP» относятся к статистически значимому увеличению ADCC, CDC и/или ADCP, опосредованному антителом изобретения, содержащим по меньшей мере одну мутацию в области Fc, по сравнению с аналогичным антителом без мутации. ADCC, CDC и/или ADCP определяют, например, в анализах, описанных в настоящем

документе, и в анализах, описанных в патенте США № 8,871,204.

Кроме того, агонистические антитела изобретения, специфически связывающие человеческий CD40, могут быть модифицированы посттрансляционно за счет таких процессов, как гликозилирование, изомеризация, дегликозилирование или искусственная ковалентная модификация, такая как присоединение фрагментов полиэтиленгликоля (пэгилирование), и липидизация. Такие модификации могут происходить *in vivo* или *in vitro*. Например, антитела изобретения могут быть конъюгированы с полиэтиленгликолем (пэгилированы) с целью улучшения их фармакокинетических профилей. Конъюгация может быть выполнена методами, известными специалистам в данной области. Отмечено, что конъюгация терапевтических антител с ПЭГ улучшает фармакодинамику, в то же время не оказывая влияния на функционирование (Knigh et al., Platelets 15:409-18, 2004; Leong et al., Cytokine 16:106-19, 2001; Alfthan et al., Protein Eng. 16:761-70, 2003).

Антитела изобретения или их антигенсвязывающие фрагменты, модифицированные с целью улучшения стабильности, селективности, перекрестной реактивности, аффинности, иммуногенности или достижения других желательных биологических или биофизических характеристик, входят в пределы объема настоящего изобретения. Стабильность антитела определяется рядом факторов, включающих: (1) внутреннюю укладку отдельных доменов, влияющих на их собственную стабильность; (2) поверхностные взаимодействия белков, влияющие на спаривание HC и LC; (3) глубину расположения полярных и заряженных остатков; (4) сеть H-мостиков между полярными и заряженными остатками; и (5) поверхностный заряд и распределение полярных остатков наряду с другими внутри- и межмолекулярными взаимодействиями (Worn et al., J Mol Biol 305:989-1010, 2001). Остатки, способные дестабилизировать структуру, можно идентифицировать на основании кристаллической структуры антитела или, в определенных случаях, путем молекулярного моделирования, а влияние остатков на стабильность антитела можно исследовать путем создания и оценки вариантов, содержащих мутации в идентифицированных остатках. Один из

способов увеличения стабильности антитела заключается в увеличении средней температуры перехода ( $T_m$ ), измеряемой с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC). Как правило,  $T_m$  белка имеет прямую корреляцию с его стабильностью и обратную корреляцию с его подверженностью нарушению третичной структуры и денатурации в растворе и процессам деградации, которые зависят от склонности белка к нарушению третичной структуры (Remmele *et al.*, *Biopharm* 13:36-46, 2000). Ряд исследований свидетельствует о корреляции между степенью физической стабильности структур, измеренной как термостабильность путем DSC, и измерениями физической стабильности, проведенными другими способами (Gupta *et al.*, *AAPS PharmSci* 5E8, 2003; Zhang *et al.*, *J Pharm Sci* 93:3076-89, 2004; Maa *et al.*, *Int J Pharm* 140:155-68, 1996; Bedu-Addo *et al.*, *Pharm Res* 21:1353-61, 2004; Remmele *et al.*, *Pharm Res* 15:200-8, 1997). Результаты исследований структур позволяют предположить, что  $T_m$  Fab влияет на долговременную физическую стабильность соответствующего моноклонального антитела (mAb).

В некоторых вариантах осуществления антитело изобретения представляет собой мультиспецифическое антитело.

В некоторых вариантах осуществления антитело изобретения представляет собой биспецифическое антитело.

Агонистические антитела изобретения, специфически связывающие человеческий CD40, можно конструировать в виде биспецифических антител, которые также входят в пределы объема настоящего изобретения.

Полноразмерные биспецифические антитела можно создать, например, путем обмена Fab-плечами (например, путем обмена полумолекулами, обмена пары тяжелая цепь - легкая цепь) между двумя моноспецифическими двухвалентными антителами, введя в СНЗ-интерфейс тяжелой цепи в каждой полумолекуле мутации, способствующие образованию гетеродимера из двух полумолекул антител, имеющих разную специфичность, либо *in vitro* в бесклеточной среде, либо с использованием коэкспрессии. Реакция обмена Fab-плечами является результатом реакции изомеризации дисульфидной связи и диссоциации-ассоциации СНЗ-доменов.

Восстанавливаются дисульфидные связи тяжелых цепей в шарнирных областях родительских моноспецифических антител. Полученные свободные цистеины одного из родительских моноспецифических антител образуют дисульфидную связь тяжелых цепей с цистеиновыми остатками второй молекулы родительского моноспецифического антитела, и одновременно СН3-домены исходных антител высвобождаются и происходит переформирование путем диссоциации-ассоциации. СН3-домены Fab-плеч можно сконструировать так, чтобы они способствовали гетеродимеризации, а не гомодимеризации. Полученный продукт представляет собой биспецифическое антитело, имеющее два Fab-плеча, или две полумолекулы, каждое из которых связывается с отдельным эпитопом. Можно использовать мутации F405L в одной тяжелой цепи и K409R в другой тяжелой цепи. Для получения биспецифических антител конструируют первое моноспецифическое двухвалентное антитело и второе моноспецифическое двухвалентное антитело так, чтобы они имели в области Fc мутацию F405L или K409R, антитела инкубируют вместе в восстановительных условиях, достаточных для того, чтобы остатки цистеина в шарнирных областях могли претерпевать изомеризацию дисульфидной связи; таким образом, образуется биспецифическое антитело в результате обмена плечами Fab. Условия инкубации можно оптимально возвращать к невосстанавливающим. Иллюстративными восстанавливающими агентами, которые могут быть использованы, являются 2-меркаптоэтиламин (2-MEA), дитиотреитол (DTT), дитиозэритритол (DTE), глутатион, трис (2-карбоксиэтил)фосфин (ТСЕР), L-цистеин и бета-меркаптоэтанол. Например, можно использовать инкубацию в течение по меньшей мере 90 мин при температуре по меньшей мере 20°C в присутствии по меньшей мере 25 мМ 2-MEA или в присутствии по меньшей мере 0,5 мМ дитиотреитола при значении pH от 5 до 8, например при pH 7,0 или при pH 7,4.

Биспецифические антитела можно создать, например, используя такие конструкции, как «выступ во впадину» (Genentech), CrossMAb (Roche) и электростатическое соответствие (Chugai, Amgen, NovoNordisk, Oncomed), LUZ-Y (Genentech), доменное антитело,

сконструированное посредством обмена цепей (SEEDbody) (EMD Serono) и Biclonic (Merus).

Для создания полноразмерных биспецифических антител можно использовать стратегию «выступ во впадину» (см., например, международную публикацию № WO 2006/028936). Вкратце, выбранные аминокислоты, образующие интерфейс между доменами CH3 в человеческом IgG, можно подвергнуть мутации в положениях, влияющих на взаимодействия доменов CH3, стимулируя образование гетеродимера. Аминокислоту с короткой боковой цепью (впадина) вводят в тяжелую цепь антитела, которое специфически связывается с первым антигеном, а аминокислоту с длинной боковой цепью (выступ) вводят в тяжелую цепь антитела, которое специфически связывается со вторым антигеном. После коэкспрессии двух антител в результате предпочтительного взаимодействия тяжелой цепи с «впадиной» и тяжелой цепи с «выступом» образуется гетеродимер. Иллюстративными парами замен в CH3, образующих выступ и впадину, являются следующие (указаны как модифицированное положение в первом домене CH3 первой тяжелой цепи/модифицированное положение во втором домене CH3 второй тяжелой цепи): T366Y/F405A, T366W/F405W, F405W/Y407A, T394W/Y407T, T394S/Y407A, T366W/T394S, F405W/T394S и T366W/T366S\_L368A\_Y407V.

Для создания полноразмерных биспецифических антител изобретения можно использовать технологию CrossMAb. Антитела CrossMAb, дополнительно к применению стратегии обмена Fab-плечами в промоторе по типу «выступ во впадину», имеют в одной из половин плеч обмен доменами CH1 и CL для обеспечения правильного спаривания легкой цепи полученного биспецифического антитела (см., например, патент США № 8,242,247).

Для создания полноразмерных биспецифических антител изобретения могут быть использованы другие стратегии перенаправления путем обмена переменного или константного или обоих доменов между тяжелой цепью и легкой цепью или внутри тяжелой цепи в биспецифических антителах (либо в одном, либо в обоих плечах). Такие обмены включают, например, обмены VH-CH1 с VL-CL, VH с VL, CH3 с CL и CH3 с CH1, как описано в патентных публикациях № WO2009/080254, WO2009/080251, WO2009/018386 и

WO2009/080252.

Можно использовать другие стратегии, такие как стимулирование гетеродимеризации тяжелых цепей с использованием электростатических взаимодействий путем введения замен положительно заряженных остатков на одной поверхности CH3 и отрицательно заряженных остатков на другой поверхности CH3, как описано в патентной публикации США № US2010/0015133; патентной публикации США № US2009/0182127; патентной публикации США № US2010/028637 или патентной публикации США № US2011/0123532. В других стратегиях гетеродимеризацию можно стимулировать путем следующих замен (указаны модифицированные положения в первом домене CH3 первой тяжелой цепи/модифицированное положение во втором домене CH3 второй тяжелой цепи): L351Y\_F405A\_Y407V/T394W, T366I\_K392M\_T394W/F405A\_Y407V, T366L\_K392M\_T394W/F405A\_Y407V, L351Y\_Y407A/T366A\_K409F, L351Y\_Y407A/T366V\_K409F, Y407A/T366A\_K409F или T350V\_L351Y\_F405A\_Y407V/T350V\_T366L\_K392L\_T394W, как описано в патентной публикации США № US2012/0149876 или патентной публикации США № US2013/0195849.

Для создания биспецифических антител изобретения можно использовать технологию LUZ-Y. В этой технологии к С-концам доменов CH3 присоединяют последовательность типа лейциновой застежки-молнии для управления сборкой гетеродимера из родительских mAb, которую удаляют после очистки, как описано Wranik et al., (2012) *J Biol Chem* 287(52): 42221-9.

Для создания биспецифических антител изобретения можно использовать технологию SEEDbody. Для стимуляции гетеродимеризации антитела SEEDbody в своих константных доменах имеют замену избранных остатков IgG остатками IgA, как описано в патенте США № US20070287170.

Как правило, мутации получают на уровне ДНК в молекуле, такой как константный домен антитела, стандартными способами.

Антитела изобретения могут быть сконструированы в различных хорошо известных форматах антител.

В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела включают в себя рекомбинантные IgG-подобные молекулы



двойного нацеливания, где две стороны молекулы содержат Fab-фрагмент или часть Fab-фрагмента по меньшей мере двух различных антител; молекулы слияния IgG, в которых полноразмерные антитела IgG слиты с дополнительным Fab-фрагментом или частями Fab-фрагмента; молекулы Fc-слияния, где одноцепочечные Fv-молекулы или стабилизированные диатела слиты с константными доменами тяжелой цепи, областями Fc или их частями; слияние молекул Fab, в котором разные Fab-фрагменты слиты друг с другом; антитела на основе ScFv- и диател, а также антитела из тяжелых цепей (например, доменные антитела, нанотела), в которых различные одноцепочечные Fv-молекулы, или различные диатела, или различные антитела из тяжелых цепей (например, доменные антитела, нанотела) слиты друг с другом или с другим белком или молекулой-носителем.

В изобретении также предложено агонистическое антитело, специфически связывающее человеческий CD40, имеющее определенные последовательности VH и VL, причем VH кодируется первым полинуклеотидом, а VL кодируется вторым полинуклеотидом. Полинуклеотид может быть комплементарной дезоксирибонуклеиновой кислотой (кДНК) и может иметь оптимизированные кодоны для экспрессии в приемлемом хозяине. Оптимизация по кодонам является хорошо известной технологией.

#### **Полинуклеотид, векторы, клетки-хозяева**

В изобретении также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий VH антитела изобретения, VL антитела изобретения, тяжелую цепь антитела изобретения или легкую цепь антитела изобретения.

В настоящем изобретении также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий VH с SEQ ID NO: 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61 или 62.

В настоящем изобретении также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий VL с SEQ ID NO: 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71 или 72.

В настоящем изобретении также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий VH с SEQ ID NO: 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61 или 62, и VL с SEQ ID NO: 63, 64,

65, 66, 67, 68, 69, 70, 71 или 72.

В настоящем изобретении также предложен выделенный полинуклеотид, содержащий полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112 или 113.

В настоящем изобретении также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь с SEQ ID NO: 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 127, 128 или 129.

В настоящем изобретении также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий легкую цепь с SEQ ID NO: 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138 или 139.

В настоящем изобретении также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь с SEQ ID NO: 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 127, 128 или 129 и легкую цепь с SEQ ID NO: 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138 или 139.

В настоящем изобретении также предложен выделенный полинуклеотид, содержащий полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164 или 165.

Полинуклеотидные последовательности, кодирующие VH или VL, или их антигенсвязывающий фрагмент антител изобретения, или тяжелую цепь и легкую цепь антител изобретения, могут быть функционально связаны с одним или более регуляторными элементами, такими как промотор или энхансер, которые позволяют экспрессировать нуклеотидную последовательность в предполагаемой клетке-хозяине. Полинуклеотид может представлять собой кДНК.

В изобретении также предложен вектор, содержащий полинуклеотид изобретения. Такие векторы могут представлять собой плазмидные векторы, вирусные векторы, векторы для экспрессии бакуловирусов, векторы на основе транспозонов или любые другие векторы, приемлемые для введения синтетического полинуклеотида изобретения в данный организм или в данное генетическое окружение любым способом. Например, полинуклеотиды,

кодирующие переменные области легкой и/или тяжелой цепей антител изобретения, необязательно соединенные с константными областями, встроены в экспрессионные векторы. Легкую и/или тяжелую цепи можно клонировать в одном или в разных экспрессионных векторах. Участки ДНК, кодирующие иммуноглобулиновые цепи, могут быть функционально связаны в экспрессионном (-ых) векторе (-ах) с управляющими последовательностями, обеспечивающими экспрессию иммуноглобулиновых полипептидов. К таким управляющим последовательностям относятся сигнальные последовательности, промоторы (например, естественно ассоциированные или гетерологичные промоторы), энхансерные элементы и последовательности терминации транскрипции, и их выбирают так, чтобы они были совместимы с клеткой-хозяином, выбранной для экспрессии антитела. После введения вектора в соответствующего хозяина проводят инкубацию хозяина в условиях, приемлемых для высокоуровневой экспрессии белков, кодируемых введенными полинуклеотидами.

В некоторых вариантах осуществления вектор содержит полинуклеотид с SEQ ID NO: 89 и полинуклеотид с SEQ ID NO: 104.

В некоторых вариантах осуществления вектор содержит полинуклеотид с SEQ ID NO: 90 и полинуклеотид с SEQ ID NO: 105.

В некоторых вариантах осуществления вектор содержит полинуклеотид с SEQ ID NO: 91 и полинуклеотид с SEQ ID NO: 105.

В некоторых вариантах осуществления вектор содержит полинуклеотид с SEQ ID NO: 92 и полинуклеотид с SEQ ID NO: 105.

В некоторых вариантах осуществления вектор содержит полинуклеотид с SEQ ID NO: 93 и полинуклеотид с SEQ ID NO: 106.

В некоторых вариантах осуществления вектор содержит полинуклеотид с SEQ ID NO: 94 и полинуклеотид с SEQ ID NO: 106.

В некоторых вариантах осуществления вектор содержит полинуклеотид с SEQ ID NO: 95 и полинуклеотид с SEQ ID NO: 106.

В некоторых вариантах осуществления вектор содержит полинуклеотид с SEQ ID NO: 96 и полинуклеотид с SEQ ID NO: 106.

В некоторых вариантах осуществления вектор содержит полинуклеотид с SEQ ID NO: 97 и полинуклеотид с SEQ ID NO: 106.

В некоторых вариантах осуществления вектор содержит полинуклеотид с SEQ ID NO: 98 и полинуклеотид с SEQ ID NO: 107.

В некоторых вариантах осуществления вектор содержит полинуклеотид с SEQ ID NO: 99 и полинуклеотид с SEQ ID NO: 108.

В некоторых вариантах осуществления вектор содержит полинуклеотид с SEQ ID NO: 100 и полинуклеотид с SEQ ID NO: 109.

В некоторых вариантах осуществления вектор содержит полинуклеотид с SEQ ID NO: 98 и полинуклеотид с SEQ ID NO: 111.

В некоторых вариантах осуществления вектор содержит полинуклеотид с SEQ ID NO: 98 и полинуклеотид с SEQ ID NO: 112.

В некоторых вариантах осуществления вектор содержит полинуклеотид с SEQ ID NO: 98 и полинуклеотид с SEQ ID NO: 113.

В некоторых вариантах осуществления вектор содержит полинуклеотид с SEQ ID NO: 102 и полинуклеотид с SEQ ID NO: 110.

В некоторых вариантах осуществления вектор содержит полинуклеотид с SEQ ID NO: 103 и полинуклеотид с SEQ ID NO: 110.

Как правило, приемлемые экспрессионные векторы могут реплицироваться в организмах-хозяевах либо в виде эписом, либо в виде неотъемлемой части хромосомной ДНК хозяина. Обычно экспрессионные векторы содержат маркеры селекции, например, вызывающие резистентность к ампициллину, резистентность к гигромицину, резистентность к тетрациклину, резистентность к канамицину или резистентность к неомицину, чтобы обеспечивать обнаружение таких клеток, трансформированных желаемыми последовательностями ДНК.

Приемлемые промоторные и энхансерные элементы известны в данной области. Иллюстративные промоторы для экспрессии в эукариотической клетке включают промоторные и энхансерные элементы генов легкой и/или тяжелой цепей иммуноглобулинов; немедленно-ранний промотор цитомегаловируса; промотор тимидинкиназы вируса простого герпеса; ранние и поздние промоторы SV40; промотор, присутствующий в длинных концевых повторах ретровируса; промотор мышиногго металлотионеина-I и различные известные тканеспецифические промоторы. Выбор подходящего вектора и промотора вполне соответствует уровню обычного специалиста в данной области.

Иллюстративными векторами, которые могут быть использованы, являются бактериальные векторы: pBs, phagescript, PsiX174, pBluescript SK, pBs KS, pNH8a, pNH16a, pNH18a, pNH46a (Stratagene, Ла-Холья, г. Сан-Диего, штат Калифорния, США); pTrc99A, pKK223-3, pKK233-3, pDR540 и pRIT5 (Pharmacia, г. Уппсала, Швеция). Эукариотические векторы: pWLneo, pSV2cat, pOG44, PXR1, pSG (Stratagene), pSVK3, pBPV, pMSG и pSVL (Pharmacia), pEE6.4 (Lonza) и pEE12.4 (Lonza).

В изобретении также предложена клетка-хозяин, содержащая один или более векторов изобретения. Термин «клетка-хозяин» относится к клетке, в которую введен вектор. Следует понимать, что термин «клетка-хозяин» служит для обозначения не только конкретной заявленной клетки, но и потомства такой клетки, а также стабильной клеточной линии, полученной из конкретной заявленной клетки. Так как в последующих поколениях могут возникать некоторые модификации вследствие либо мутации, либо воздействий среды, такое потомство может не быть идентичным родительской клетке, но оно также может быть охвачено термином «клетка-хозяин», используемым в данном документе. Такими клетками-хозяевами могут быть эукариотические, прокариотические, растительные клетки или клетки архей.

*Escherichia coli*, бациллы, такие как *Bacillus subtilis*, и другие энтеробактерии, такие как *Salmonella*, *Serratia* и различные виды *Pseudomonas*, являются примерами прокариотических клеток-хозяев. Для экспрессии также полезны другие микроорганизмы, такие как дрожжи. Сахаромицеты (например, *S. cerevisiae*) и *Pichia* являются примерами приемлемых дрожжевых клеток-хозяев. Иллюстративными эукариотическими клетками могут быть клетки млекопитающих, насекомых, птиц или другие клетки животного происхождения. Эукариотические клетки млекопитающих включают immortalized клеточные линии, такие как гибридомы или клеточные линии миеломы, например мышинные клеточные линии SP2/0 (Американская коллекция типовых культур (ATCC), г. Манассас, штат Вирджиния, США, CRL-1581), NS0 (Европейская коллекция клеточных культур (ECACC), г. Солсбери, Уилтшир, Великобритания, ECACC № 85110503), FO (ATCC CRL-1646) и Ag653

(ATCC CRL-1580). Иллюстративной клеточной линией миеломы человека является U266 (ATTC CRL-TIB-196). Другие используемые клеточные линии включают линии, полученные из клеток яичника китайского хомячка (CHO), например CHO-K1SV (Lonza Biologics, г. Уолкерсвилл, штат Мэриленд, США), Potelligent® CHO-K2SV (Lonza), CHO-K1 (ATCC CRL-61) или DG44.

В изобретении также предложен способ продуцирования антитела по изобретению, включающий культивирование клетки-хозяина по изобретению в условиях экспрессии антитела и выделение антитела, продуцированного клеткой-хозяином. Способы получения антител и их очистки хорошо известны специалистам в данной области. После синтеза (химического либо рекомбинантного) полные антитела, их димеры, отдельные легкие и/или тяжелые цепи или другие фрагменты антител, такие как VH и/или VL, можно очищать в соответствии со стандартными методиками, включающими осаждение сульфатом аммония, применение аффинных колонок, колоночную хроматографию, высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ), электрофорез в геле и т. п. (по существу см. Scopes, Protein Purification (Springer-Verlag, N.Y., 1982). Заявленное антитело может быть по существу чистым, например чистым на по меньшей мере от около 80% до 85%, чистым на по меньшей мере от около 85% до 90%, чистым на по меньшей мере от около 90% до 95%, чистым на по меньшей мере от около 98% до 99% или более, например не содержащим загрязняющих веществ, таких как клеточный дебрис, макромолекулы и т. д., отличных от заявленного антитела.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является способ получения агонистического антитела, специфически связывающего человеческий CD40, который включает:

объединение в экспрессионном векторе первого полинуклеотида, кодирующего VH антитела, и второго полинуклеотида, кодирующего VL антитела;

трансформацию этим экспрессионным вектором клетки-хозяина;

культивирование клетки-хозяина в культуральной среде в условиях, в которых экспрессируются VL и VH и образуется

антитело; и

выделение антитела из клетки-хозяина или культуральной среды.

Последовательности нуклеотидов VH или VL изобретения могут быть включены в векторы с применением стандартных способов молекулярной биологии. Трансформацию клетки-хозяина, культивирование, экспрессию и очистку антитела выполняют с применением хорошо известных способов.

#### Способы лечения

Агонистические антитела по изобретению, специфически связывающие человеческий CD40, применяют в диагностике *in vitro* и *in vivo*, а также для лечения и профилактики. Например, антитела изобретения можно вводить в клетки в культуре *in vitro* или *ex vivo* или субъекту для лечения, профилактики и/или диагностики различных расстройств, таких как онкологические и инфекционные заболевания.

Агонистические антитела по изобретению, специфически связывающие человеческий CD40, например антитела C40M67, C40M66, C40M63, C40M62, C40M59, C40M58, C40M56, C40M55, C40M51, C40M18, C40M17, C40M12, C40M102, C40M103, C40M104, C40M105, C40M121 и C40M126, можно применять для лечения и/или предотвращения любого состояния или заболевания, при котором усиленная передача сигнала CD40 может быть терапевтически эффективной и может уменьшать симптомы заболевания.

Способы по изобретению можно применять для лечения субъекта, принадлежащего к любой классификации животных. Примеры субъектов, которых можно лечить, включают млекопитающих, таких как люди, грызуны, собаки, кошки и сельскохозяйственные животные.

Антитела изобретения также могут быть полезны в приготовлении лекарственного средства для проведения такого лечения, причем лекарственное средство готовят для введения в дозировках, определенных в настоящем документе.

В изобретении предложен способ лечения рака, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества выделенного антитела по изобретению, специфически

связывающего человеческий CD40, в течение времени, достаточного для лечения рака.

Субъекты, которых можно лечить агонистическими антителами по изобретению, специфически связывающими человеческий CD40, являются субъектами, у которых диагностировано наличие рака головного мозга, рака легкого, рака кости, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы и шеи, кожной или внутриглазной меланомы, рака матки, рака яичников, рака прямой кишки, рака анальной области, рака желудка, рака желудочно-кишечного тракта, колоректального рака, рака толстой кишки, гинекологической опухоли (например, саркомы матки, карциномы маточных труб, карциномы эндометрия, карциномы шейки матки, карциномы влагалища или карциномы вульвы), рака пищевода, рака тонкого кишечника, рака эндокринной системы (например, рака щитовидной железы, паращитовидной железы или надпочечников), сарком мягких тканей, лейкоза, миеломы, множественной миеломы, рака мочеиспускательного канала, рака полового члена, рака предстательной железы, хронического или острого лейкоза, солидных опухолей детского возраста, лимфоцитарных лимфом, неходжкинской лимфомы, рака мочевого пузыря, рака печени, почечноклеточного рака, рака почки или мочеточника (например, почечноклеточной карциномы, карциномы почечной лоханки) или новообразований центральной нервной системы (например, первичной лимфомы ЦНС, опухолей оси позвоночника, глиом головного мозга или аденом гипофиза), глиомы или фибросаркомы.

В изобретении также предложен способ лечения солидной опухоли, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества выделенного агонистического антитела изобретения, специфически связывающего человеческий CD40, в течение времени, достаточного для лечения солидной опухоли.

В изобретении также предложен способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества выделенного агонистического антитела изобретения, специфически связывающего человеческий CD40, в течение времени, достаточного



для лечения гематологической злокачественной опухоли.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак предстательной железы, рак молочной железы, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак яичника, рак легкого, рак шейки матки, рабдомиосаркому, нейробластому, меланому, рак мочевого пузыря или рак головы и шеи.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой меланому.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак легкого.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ).

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой плоскоклеточный НМКРЛ.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой аденокарциному легкого.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой почечноклеточную карциному (ПКК) (например, светлоклеточную почечную карциному или папиллярную почечную карциному) или ее метастатическое поражение.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой мезотелиому.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой носоглоточную карциному (НГК).

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой колоректальный рак.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак простаты или кастрационно-резистентный рак простаты.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак желудка.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак яичника.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак желудочно-кишечного тракта.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак печени.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак поджелудочной железы.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак щитовидной железы.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой плоскоклеточную карциному головы и шеи.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой карциномы пищевода или желудочно-кишечного тракта.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак фаллопиевой трубы.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак головного мозга.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак уретры.

В изобретении также предложен способ усиления иммунного ответа, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества выделенного агонистического антитела изобретения, специфически связывающего человеческий CD40, в течение времени, достаточного для усиления иммунного ответа.

Термины «лечить» или «лечение» относятся к терапевтическому лечению, при котором целью является замедление (уменьшение) нежелательного физиологического изменения или заболевания, такого как развитие или распространение опухоли или опухолевых клеток, или обеспечение благоприятного или желаемого клинического результата в ходе лечения. Преимущественные или желательные клинические результаты включают в себя ослабление симптомов, уменьшение степени заболевания, стабилизацию (т. е. отсутствие ухудшения) состояния заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, отсутствие метастазов, облегчение или временное улучшение болезненного состояния и

ремиссию (частичную или полную), как обнаруживаемые, так и не обнаруживаемые. Термин «лечение» может также означать продление времени жизни по сравнению с ожидаемым в отсутствие лечения субъекта. К требующим лечения относятся субъекты, у которых уже имеются нежелательные физиологические изменения или заболевания, а также субъекты, склонные к физиологическим изменениям или заболеванию.

Выражение «ингибирует рост» (например, в отношении опухолевых клеток) относится к определяемому снижению роста опухолевых клеток или опухолевой ткани *in vitro* или *in vivo* при приведении их в контакт с терапевтическим средством или комбинацией терапевтических средств по сравнению со снижением или замедлением роста таких же опухолевых клеток или опухолевой ткани в отсутствие терапевтического средства (средств). Ингибирование роста опухолевой клетки или опухолевой ткани *in vitro* или *in vivo* может составлять по меньшей мере около 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 100%.

Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого терапевтического результата. Терапевтически эффективное количество может изменяться в зависимости от таких факторов, как состояние заболевания, возраст, пол и масса тела субъекта, а также от способности терапевтического средства или комбинации терапевтических средств вызывать у субъекта желаемый ответ. Иллюстративные показатели эффективного терапевтического средства или комбинации терапевтических средств включают, например, улучшение самочувствия пациента, снижение опухолевой нагрузки, прекращение или замедление роста опухоли и/или отсутствие метастазирования раковых клеток в другие локализации в организме.

В изобретении также предложен способ усиления иммунного ответа у субъекта, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества агонистического антитела, специфически связывающего человеческий CD40, в течение времени, достаточного для усиления иммунного ответа.

В некоторых вариантах осуществления субъект обладает ослабленным иммунитетом.

В некоторых вариантах осуществления субъект имеет риск развития иммунодефицита. Субъект с иммунодефицитом может проходить или прошел химиотерапию или радиационную терапию.

В некоторых вариантах осуществления субъект имеет иммунодефицит или риск его развития в результате инфекции.

В некоторых вариантах осуществления субъект имеет вирусную инфекцию.

В изобретении также предложен способ лечения вирусной инфекции, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества выделенного агонистического антитела изобретения, специфически связывающего человеческий CD40, в течение времени, достаточного для лечения воспалительного вирусной инфекции.

#### Введение/фармацевтические композиции

Агонистические антитела по изобретению, специфически связывающие человеческий CD40, могут быть предложены в виде приемлемой фармацевтической композиции, содержащей антитело и фармацевтически приемлемый носитель. Носитель может представлять собой разбавитель, адъювант, эксципиент или базовый раствор, с которыми вводят агонистические антитела, специфически связывающие CD40. Такие носители могут представлять собой жидкости, такие как вода и масла, включая масла, получаемые из нефти, масла животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и т. п. Например, можно применять 0,4%-й солевой раствор и 0,3%-й раствор глицина. Эти растворы стерильны и по существу не содержат твердых частиц. Их можно стерилизовать с применением хорошо известных стандартных методов стерилизации (например, фильтрования). Композиции могут содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, необходимые для приближения к физиологическим условиям, такие как регуляторы pH и буферные агенты, стабилизаторы, загустители, смазывающие и окрашивающие вещества и т. д. Концентрация молекул или антител по изобретению в таком фармацевтическом составе

может широко изменяться, т. е. от менее чем около 0,5 мас.%, обычно по меньшей мере от около 1 мас.% до 15 мас.% или 20 мас.%, 25 мас.%, 30 мас.%, 35 мас.%, 40 мас.%, 45 мас.% или 50 мас.%, и ее будут прежде всего выбирать на основании требуемой дозы, объемов текучей среды, значений вязкости и т. д. в соответствии с конкретным выбранным способом введения. Приемлемые несущие среды и составы, включающие другие человеческие белки, например человеческий сывороточный альбумин, описаны, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>st</sup> Edition, Troy, D.B. ed., Lipincott Williams и Wilkins, Philadelphia, PA 2006, Part 5, Pharmaceutical Manufacturing pp 691-1092, в особенности см. стр. 958-989.

Способом введения агонистических антител по изобретению, специфически связывающих человеческий CD40, может быть любой приемлемый путь, такой как парентеральное введение, например внутривенное, внутримышечное, интраперитонеальное, внутривенное или подкожное, трансмукозальное (пероральное, интраназальное, интравагинальное, ректальное) или другие способы, известные специалистам в данной области и хорошо известные в данной области. Агонистические антитела, специфически связывающие CD40, можно вводить внутриопухолевым путем, в дренирующий участок лимфатического узла для местной доставки в опухоль с применением известных способов.

Агонистические антитела по изобретению, специфически связывающие человеческий CD40, можно вводить пациенту посредством любого приемлемого пути, например парентерально посредством внутривенной (в/в) инфузии или болюсной инъекции, внутримышечно, или внутривенно, или интраперитонеально. Внутривенную инфузию можно проводить в течение периода, составляющего, например, 15, 30, 60, 90, 120, 180 или 240 минут или от 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 часов.

Доза, вводимая пациенту, является достаточной для ослабления или по меньшей мере частичного прекращения развития заболевания, лечение которого осуществляется («терапевтически эффективное количество»), и может иногда составлять от 0,005 мг до около 100 мг/кг, например, от около 0,05 мг до около 30

мг/кг, или от около 5 мг до около 25 мг/кг, или около 4 мг/кг, около 8 мг/кг, около 16 мг/кг, или около 24 мг/кг, или, например, около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мг/кг, но может быть даже выше, например, около 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 мг/кг.

Также можно вводить фиксированную стандартную дозу, например 50, 100, 200, 500 или 1000 мг, или доза может быть основана на учете площади поверхности тела пациента, например 500, 400, 300, 250, 200 или 100 мг/м<sup>2</sup>. Для лечения острого лейкоза (AL) обычно можно вводить от 1 до 8 доз (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8), но можно давать и 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более доз.

Введение агонистических антител по изобретению, специфически связывающих человеческий CD40, можно повторять через одни сутки, двое суток, трое суток, четверо суток, пять суток, шесть суток, одну неделю, две недели, три недели, один месяц, пять недель, шесть недель, семь недель, два месяца, три месяца, четыре месяца, пять месяцев, шесть месяцев или более. Также возможны повторные курсы лечения в виде длительного введения. Повторное введение можно проводить в той же дозе или в другой дозе. Например, агонистические антитела по изобретению, специфически связывающие человеческий CD40, можно вводить в дозе 8 мг/кг или 16 мг/кг с недельным интервалом в течение 8 недель с последующим введением в дозе 8 мг/кг или 16 мг/кг раз в две недели в течение дополнительных 16 недель, с последующим введением в дозе 8 мг/кг или 16 мг/кг раз в четыре недели путем внутривенной инфузии.

Агонистические антитела по изобретению, специфически связывающие человеческий CD40, можно вводить в виде поддерживающей терапии, например, один раз в неделю в течение периода 6 или более месяцев.

Например, агонистические антитела по изобретению, специфично связывающие человеческий CD40, можно вводить в виде суточной дозы в количестве около 0,1-100 мг/кг, например 0,5, 0,9, 1,0, 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30,

40, 45, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 мг/кг в сутки, по меньшей мере в один из дней 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40, или альтернативно по меньшей мере в одну из недель 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 после начала лечения, или в любой их комбинации с применением одной или разделенных доз каждые 24, 12, 8, 6, 4 или 2 часа, или в любой их комбинации.

Агонистические антитела по изобретению, специфично связывающие человеческий CD40, можно также вводить профилактически, чтобы снизить риск развития рака, замедлить начало развития событий при прогрессировании рака и/или снизить риск рецидива в случае ремиссии рака. Это может быть особенно полезно для пациентов, у которых сложно локализовать опухоль, наличие которой установлено на основании других биологических факторов.

Агонистические антитела по изобретению, специфически связывающие человеческий CD40, могут быть лиофилизированы для хранения и восстановлены перед применением в приемлемом носителе. Было показано, что этот метод эффективен для стандартных белковых препаратов, и можно использовать хорошо известные методы лиофилизации и восстановления.

### **Комбинированные терапии**

В изобретении предложен способ лечения субъекта, имеющего рак, включающий введение терапевтически эффективного количества агонистического антитела по изобретению, специфически связывающего человеческий CD40, в комбинации со вторым терапевтическим агентом.

Вторым терапевтическим агентом может быть модулятор иммунной контрольной точки, такой как ингибитор, например антагонистическое антитело, специфически связывающее PD-1, PD-L1, CTLA-4, LAG-3 или TIM-3.

Вторым терапевтическим агентом может также быть агонист активирующей молекулы Т-клеток, например агонистическое антитело, специфически связывающее 4-1BB, CD27, ICOS или OX40.

Второй терапевтический агент может также быть ингибитором фермента индоламин 2,3-дизоксигеназы.

Иллюстративными антителами к PD-1, которые можно применять, являются OPVIDO® (ниволумаб) и KEYTRUDA® (пембролизумаб). Антитело KEYTRUDA® (пембролизумаб) описано, например, в патенте США № 8,354,509 и содержит VH с SEQ ID NO: 166 и VL с SEQ ID NO: 167. Антитело OPVIDO® (ниволумаб) описано, например, в патенте США № 8,008,449 (антитело 5C4) и содержит VH с SEQ ID NO: 168 и VL с SEQ ID NO: 169. Аминокислотные последовательности ниволумаба и пембролизумаба также доступны в реестре CAS. Дополнительные антитела к PD-1, которые можно применять, описаны в патенте США № 7,332,582, патентной публикации США № 2014/0044738, межд. патентной публикации № WO2014/17966 или патентной публикации США № 2014/0356363.

SEQ ID NO: 166

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYYMYWVRQAPGGLEWMGGINPSNGGTN  
FNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFYWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO: 167

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLYASY  
LESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIK

SEQ ID NO: 168

QVQLVESGGGVWQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKRY  
YADSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTTLVTVSS

SEQ ID NO: 169

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATG  
IPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQSSNWPRTFGGGTKVEIK

Иллюстративными антителами к PD-L1, которые можно применять, являются дурвалумаб, атезолизумаб и авелумаб и те, которые описаны, например, в патентной публикации США № 2009/0055944, патенте США № патенте США № 8,552,154, патенте США № 8,217,149 и патенте США № 8,779,108. Дурвалумаб содержит VH с SEQ ID NO: 170 и VL с SEQ ID NO: 171. Атезолизумаб содержит VH с SEQ ID NO: 172 и VL с SEQ ID NO: 173. Авелумаб содержит VH с SEQ ID NO: 174 и VL с SEQ ID NO: 175.

SEQ ID NO: 170



EVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVAN  
 IKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREG  
 GWFGEIAFDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 171

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQK PGQAPRLLIY  
 DASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSFPWTFG  
 QGTKVEIK

SEQ ID NO: 172

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAW  
 ISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRH  
 WPGGFDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 173

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS  
 ASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQ  
 GTKVEIK

SEQ ID NO: 174

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSS  
 IYPSGGITFYADTVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIK  
 LGTVTTVDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 175

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMI  
 YDVSNRPSGVSNRFSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTRV  
 FGTGTKVTVL

Второй терапевтический агент может быть любым одним или более из химиотерапевтических лекарственных средств или других противораковых терапевтических средств, известных специалистам в данной области. Химиотерапевтические агенты включают алкилирующие агенты, антиметаболиты, ингибиторы с действием на микротрубочки, ингибиторы топоизомеразы, ингибиторы рецепторных тирозинкиназ, ингибиторы ангиогенеза и т. п. Примеры химиотерапевтических агентов включают алкилирующие агенты, такие как тиотепа и циклофосфамид (ЦИТОКСАН®); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, включая алтретамин, триэтиленмеламин,

триэтилентифосфорамида, триэтилентифосфорамида и триметилолмеламин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, мехлорэтамин оксида гидрохлорид, мелфалан, новэмбихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урамустин; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимустин; антибиотики, такие как аклациномицины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, калихеамицин, карабицин, карминомицин, карзинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин, эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, потфирамицин, пурамицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-FU; аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пурина, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидина, такие как анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; антиандрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпителиостанол, мепителиостан, тестолактон; средства, угнетающие функции надпочечников, такие как аминоклутетимид, митотан, трилостан; добавки для восполнения дефицита фолиевой кислоты, такие как фолиевая кислота; ацеглатон; алдофосфамида гликозид; аминоклевулиновую кислоту; амсакрин; бестрабуцил; бизантрин; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элфорнитин; эллиптиния ацетат; этоглюцид; нитрат галлия; гидроксимочевину; лентинан; лонидамин; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; нитракрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; подофиллиновую кислоту; 2-этилгидразид; прокарбазин; PSK®; разоксан; сизофиран; спирогерманий; тенуазоновую кислоту; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид

(Ara-C); циклофосфамид; тиотепа; представители семейства таксоидов или таксанов, такие как паклитаксел (ТАКСОЛ®), доцетаксел (ТАКСОТЕР®) и их аналоги; хлорамбуцил; гемцитабин; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; платину; этопозид (VP-16); ифосфамид; митомицин С; митоксантрон; винкристин; винорелбин; навелбин; новантрон; тенипозид; дауномицин; аминоптерин; кселода; ибандронат; CPT-11; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифформетилорнитин (ДФМО); ретиноевую кислоту; эсперамицины; капецитабин; ингибиторы рецепторных тирозинкиназ и/или ангиогенеза, включая сорафениб (NEXAVAR®), сунитиниб (SUTENT®), пазопаниб (VOTRIENT™), тоцераниб (PALLADIA™), вандетиниб (ZACTIMA™), цедираниб (RECENTIN®), регорафениб (BAY 73-4506), акситиниб (AG013736), лестауртиниб (CEP-701), эрлотиниб (TARCEVA®), гефитиниб (IRESSA™), BIBW 2992 (TOVOK™), лапатиниб (TYKERB®), нератиниб (NKI-272) и т. п. и фармацевтически приемлемые соли, кислоты и производные любых указанных выше соединений. Также данное определение включает антигормональные агенты, действие которых состоит в регуляции или ингибировании действия гормонов на опухоли, такие как антиэстрогены, включающие, например, тамоксифен, ралоксифен, ингибирующие ароматазу 4(5)-имидазолы, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY 117018, онапристон и торемифен (FARESTON®); и антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, леупролид и гозерелин; а также фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из перечисленного выше. Другие традиционные химические соединения цитотоксического действия, раскрытые в Wiemann et al., 1985, in Medical Oncology (Calabresi et al, eds.), Chapter 10, McMillan Publishing, также применимы к способам настоящего изобретения.

Иллюстративные агенты, которые можно применять в комбинации с агонистическими антителами изобретения, специфически связывающими CD40, включают ингибиторы тирозинкиназ и нацеленные противораковые терапевтические агенты, такие как Iressa®

(гефитиниб) и Tarceva (эрлотиниб), и другие антагонисты HER2, HER3, HER4 или VEGF. Иллюстративные антагонисты HER2 включают CP-724-714, HERCEPTIN™ (трастузумаб), OMNITARG™ (пертузумаб), TAK-165, лапатиниб (ингибитор EGFR и HER2) и GW-282974. Иллюстративные антагонисты HER3 включают антитела к Her3 (смотрите, например, патентную публикацию США № US2004/0197332). Иллюстративные антагонисты HER4 включают мiPHK к HER4 (см., например, Maatta et al., Mol Biol Cell 17: 67-79, 2006). Иллюстративным антагонистом VEGF является бевацизумаб (Avastin™).

Примеры терапевтических агентов, которые можно применять в комбинации с агонистическими антителами изобретения, специфически связывающими CD40, включают стандартные лекарственные препараты для лечения солидных опухолей.

Комбинацию агонистического антитела изобретения, специфически связывающего человеческий CD40, и второго терапевтического агента можно вводить в течение любого удобного временного интервала. Например, агонистическое антитело, специфически связывающее человеческий CD40, и второй терапевтический агент можно вводить субъекту в один и тот же день и даже в одной и той же внутривенной инфузии. Однако агонистическое антитело изобретения, специфически связывающее человеческий CD40, и второй терапевтический агент также можно вводить в чередующиеся дни или чередующиеся недели или месяцы и т. д. В некоторых вариантах осуществления агонистическое антитело изобретения, специфически связывающее человеческий CD40, и второй терапевтический агент можно вводить с достаточным приближением по времени, чтобы они одновременно присутствовали (например, в сыворотке крови) в обнаружимых концентрациях у получающего лечение пациента. В некоторых способах полный курс лечения агонистическим антителом изобретения, специфически связывающим человеческий CD40, состоит во введении некоторого количества доз в течение периода времени, за которым следует или которому предшествует курс лечения вторым терапевтическим агентом, состоящий из некоторого количества доз. Можно

использовать восстановительный период, составляющий 1, 2 или несколько дней или недель, между введением агонистического антитела изобретения, специфически связывающего человеческий CD40, и второго терапевтического агента.

Агонистическое антитело изобретения, специфически связывающее человеческий CD40, или комбинацию антитела изобретения, специфически связывающего CD40, и второго терапевтического агента можно вводить вместе с любой формой радиационной терапии, включающей дистанционную радиационную терапию, модулированную по интенсивности радиационную терапию (IMRT), сфокусированное излучение, а также с любой формой радиационной хирургии, включающей гамма-нож, кибер-лаиж, Linac и внутритканевое облучение (например, имплантированные радиоактивные зерна, баллон GliaSite), и/или хирургическим вмешательством.

Способы сфокусированного излучения, которые можно применять, включают стереотаксическую радиационную хирургию, фракционированную стереотаксическую радиационную хирургию и модулированную по интенсивности радиационную терапию (IMRT). Очевидно, что в стереотаксической радиационной хирургии задействована точная доставка излучения в опухолевую ткань, например опухоль головного мозга, одновременно исключая попадание в окружающую неопухолевую нормальную ткань. Дозу излучения, применяемую в ходе стереотаксической радиационной хирургии, можно изменять, как правило, от 1 Гр до около 30 Гр, и она может охватывать промежуточные диапазоны, включающие, например, дозы от 1 до 5, 10, 15, 20, 25 и до 30 Гр. Поскольку при этом используют неинвазивные фиксирующие устройства, стереотаксическое излучение необязательно доставляют при однократной процедуре. План лечения можно надежным образом повторять ежедневно, что, таким образом, позволяет доставлять множественные фракционированные дозы излучения. При применении для лечения опухоли в течение некоторого времени радиационную хирургию называют «фракционированной стереотаксической радиационной хирургией» или FSR. Напротив, стереотаксическая радиационная хирургия относится к одному сеансу лечения.

Фракционированная стереотаксическая радиационная хирургия может обеспечивать высокий терапевтический индекс, т. е. высокую долю уничтожения опухолевых клеток и низкий уровень воздействия на нормальную ткань. Опухоль и нормальная ткань отличным образом отвечают на высокие однократные дозы излучения по сравнению с многократными меньшими дозами излучения. Однократные высокие дозы излучения могут уничтожать больше нормальной ткани, чем несколько меньших доз излучения. Соответственно, многократные меньшие дозы излучения могут уничтожать больше опухолевых клеток, не затрагивая нормальную ткань. Дозу излучения, применяемую в ходе фракционированной стереотаксической радиационной хирургии, можно изменять, как правило, от 1 Гр до около 50 Гр, и она может включать промежуточные диапазоны, например, дозы от 1 до 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40 и до 50 Гр в гипофракционированных дозах. Можно также применять модулированную по интенсивности радиационную терапию (IMRT). IMRT представляет собой усовершенствованный режим высокоточной трехмерной конформной радиационной терапии (3DCRT), в котором используют управляемые компьютером линейные ускорители для доставки точных доз излучения к злокачественной опухоли или конкретным областям внутри опухоли, причем профиль каждого луча излучения сформирован в соответствии с профилем мишени, если смотреть со стороны пучка (BEV), с помощью многолепесткового коллиматора (МЛК), создающего таким образом несколько лучей. IMRT позволяет более точно настраивать дозу излучения в соответствии с трехмерной (3D) формой опухоли за счет модуляции интенсивности луча излучения во множестве малых объемов. Соответственно, IMRT позволяет концентрировать более высокие дозы излучения на областях внутри опухоли, сводя к минимуму дозу излучения для окружающих нормальных критических структур. IMRT улучшает возможность приведения в соответствие объема обработки с вогнутыми формами опухоли, например, если опухоль образуется вокруг уязвимой структуры, например спинного мозга, или важного органа, или кровеносного сосуда.

#### **Антиидиотипические антитела**

В настоящем изобретении предложено антиидиотипическое



и VL с SEQ ID NO: 68.

В изобретении также предложено антиидиотипическое антитело, специфически связывающее антитело, содержащее VH с SEQ ID NO: 57 и VL с SEQ ID NO: 70.

В изобретении также предложено антиидиотипическое антитело, специфически связывающее антитело, содержащее VH с SEQ ID NO: 57 и VL с SEQ ID NO: 71.

В изобретении также предложено антиидиотипическое антитело, специфически связывающее антитело, содержащее VH с SEQ ID NO: 57 и VL с SEQ ID NO: 72.

В изобретении также предложено антиидиотипическое антитело, специфически связывающее антитело, содержащее VH с SEQ ID NO: 61 и VL с SEQ ID NO: 69.

В изобретении также предложено антиидиотипическое антитело, специфически связывающее антитело, содержащее VH с SEQ ID NO: 62 и VL с SEQ ID NO: 69.

Антиидиотипическое (Id) антитело представляет собой антитело, распознающее антигенные детерминанты (например, паратоп или CDR) антитела. Id-антитело может быть блокирующим или не блокирующим антиген. Блокирующее антиген Id-антитело можно применять для обнаружения свободного антитела в образце (например, описанного в настоящем документе антитела к CD40 изобретения). Неблокирующее Id-антитело можно применять для обнаружения всех антител (свободных, частично связанных с антигеном или полностью связанных с антигеном) в образце. Id-антитело можно получать путем иммунизации животного антителом, для которого получают анти-Id-антитело.

Анти-Id-антитело также можно применять в качестве иммуногена для индукции иммунного ответа у еще одного животного, получая так называемое анти-анти-Id-антитело. Анти-анти-Id-антитело может быть эпитопно идентично первичному mAb, которое индуцировало анти-Id. Таким образом, используя антитела к идиотипическим детерминантам mAb, можно идентифицировать другие клоны, экспрессирующие антитела идентичной специфичности. Антиидиотипические антитела можно изменять (тем самым продуцируя варианты антиидиотипических антител) и/или дериватизировать



любым приемлемым методом.

### **Иммуноконъюгаты**

Термин «иммуноконъюгат» означает антитело изобретения, конъюгированное с одной или более гетерологичных молекул.

В некоторых вариантах осуществления антитело изобретения конъюгировано с одним или более цитотоксических агентов или визуализирующих агентов.

Иллюстративные цитотоксические агенты включают химиотерапевтические агенты или лекарственные средства, ингибирующие рост агенты, токсины (например, белковые токсины, ферментативно активные токсины бактериального, грибкового, растительного или животного происхождения или их фрагменты) и радионуклиды.

Цитотоксический агент может представлять собой одно или более лекарственных средств, таких как майатанзиноид (см., например патенты США № 5,208,020, 5,416,06), ауристатин, например монометилауристатиновые функциональные группы DE и DF (MMAE и MMAF) лекарственных средств (см., например, патенты США № 5,635,483, 5,780,588, и 7,498,298), доластатин, калихеамицин или их производные (см., например, патенты США № 5,712,374, 5,714,586, 5,739,116, 5,767,285, 5,770,701, 5,770,710, 5,773,001 и 5,877,296; Hinman et al., (1993) *Cancer Res* 53:3336-3342 и Lode et al., (1998) *Cancer Res* 58:2925-2928); антрациклин, например дауномицин или доксорубицин (см., например, Kratz et al., (2006) *Current Med. Chem* 13:477-523; Jeffrey et al., (2006) *Bioorganic & Med Chem Letters* 16:358-362; Torgov et al., (2005) *Bioconj Chem* 16:717-721; Nagy et al., (2000) *Proc Natl Acad Sci USA* 97:829-834; Dubowchik et al., *Bioorg. & Med. Chem. Letters* 12: 1529-1532 (2002); King et al., (2002) *J Med Chem* 45:4336-4343 и патент США № 6,630,579), метотрексат, виндезин, таксан, такой как доцетаксел, паклитаксел, ларотаксел, тезетаксел и ортатаксел.

Цитотоксический агент может также представлять собой ферментативно активный токсин или его фрагмент, такой как А-цепь дифтерийного токсина, несвязывающие активные фрагменты дифтерийного токсина, А-цепь экзотоксина (из *Pseudomonas*

aeruginosa), А-цепь рицина, А-цепь модекцина, альфа-сарцин, белки *Aleurites fordii*, диантины, белки *Phytolacca americana* (РАPI, РАPII и PAP-S), ингибитор *Momordica charantia*, курцин, кротин, ингибитор *Sapaonaria officinalis*, гелонин, митогеллин, рестриктоцин, феномицин, эномицин и трикотецены.

Цитотоксический агент или визуализирующий агент также может представлять собой радионуклид. Иллюстративные радионуклиды включают As-225, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32, Pb-212 и радиоактивные изотопы Lu. При использовании для обнаружения радиоконъюгата он может содержать радиоактивный атом для сцинтиграфических исследований, например Tc-99m или I-123, или спиновую метку для визуализации с использованием ядерного магнитного резонанса (ЯМР) (также известна как магнитно-резонансная томография, МРТ), например I-123, I-131, In-111, F-19, C-13, N-15 или O-17.

Конъюгаты антител изобретения и гетерологичных молекул могут быть получены с использованием различных бифункциональных агентов сочетания белков, таких как N-сукцинимидил-3-(2-пиридилдитиол) пропионат (SPDP), сукцинимидил-4-(N-малеимидометил) циклогексан-1-карбоксилат (SMCC), иминотиолан (IT), бифункциональные производные сложных имидоэфиров (таких как диметиладипимидат HQ), активных сложных эфиров (таких как дисукцинимидилсуберат), альдегиды (такие как глутаральдегид), бис-азидные соединения (такие как бис-(п-азидобензоил) гександиамин), производные бис-диазония (такие как бис-(п-диазонийбензоил)-этилендиамин), диизоцианаты (такие как толуол-2,6-диизоцианат) и бис-активные соединения фтора (такие как 1,5-дифтор-2,4-динитробензол). Например, иммунотоксин ричин можно получать, как описано в Vitetta et al., (1987) *Science* 238: 1098. Меченная углеродом-14 1-изотиоцианатобензил-3-метилдиэтилентриаминапентауксусная кислота (MX-DTPA) является иллюстративным хелатирующим агентом для конъюгации радионуклида с антителом. См., например, W094/11026. Линкер может представлять собой «отщепляемый линкер», способствующий высвобождению цитотоксического лекарственного средства в клетке. Например, можно использовать кислото-неустойчивый линкер,

чувствительный к пептидазам линкер, фотолabileный линкер, диметильный линкер или дисульфидсодержащий линкер (Chari et al., (1992) *Cancer Res* 52: 127-131; патент США № 5,208,020).

Конъюгаты антител изобретения и гетерологичной молекулы можно получать с помощью перекрестносшивающих реагентов, таких как BMPS, EMCS, GMBS, HBVS, LC-SMCC, MBS, MPBH, SBAP, SIA, SIAB, SMCC, SMPB, SMPH, сульфо-EMCS, сульфо-GMBS, сульфо-KMUS, сульфо-MBS, сульфо-SIAB, сульфо-SMCC, сульфо-SMPB и SVSB (сукцинимидил-(4-винилсульфон)бензоат), которые доступны в продаже (например, от компании Pierce Biotechnology, Inc., г. Рокфорд, штат Иллинойс, США).

В изобретении также предложен иммуноконъюгат, содержащий антитело изобретения, специфически связывающее CD40 с SEQ ID NO: 75, сшитое с терапевтическим агентом или визуализирующим агентом.

#### **Диагностические виды применения и наборы**

В изобретении также предложен набор, содержащий антагонистическое антитело изобретения, специфически связывающее человеческий CD40.

Набор можно применять для терапевтических областей применения и в виде диагностических наборов.

Набор можно применять для обнаружения наличия CD40 в биологическом образце.

В некоторых вариантах осуществления набор содержит антагонистическое антитело изобретения, специфически связывающее человеческий CD40, и реагенты для обнаружения антитела. Набор может включать один или более других элементов, включающих: инструкции по применению; другие реагенты, например метку, терапевтический агент или агент, полезный для хелатирования или иного сочетания, антитело для мечения, или терапевтический агент, или радиозащитную композицию; устройства или другие материалы для подготовки антитела к введению; фармацевтически приемлемые носители; и устройства или другие материалы для введения субъекту.

В некоторых вариантах осуществления набор содержит антитело изобретения, находящееся в контейнере, и инструкции по

применению набора.

В некоторых вариантах осуществления антитело в наборе является меченым.

В некоторых вариантах осуществления набор содержит антитело C40M67, C40M66, 40M63, C40M62, C40M59, C40M58, C40M56, C40M55, C40M51, C40M18, C40M17, C40MI2, C40MI02, C40MI03, C40M104, C40MI05, C40M121 или C40M126.

#### **Способы обнаружения CD40**

В изобретении также предложен способ обнаружения CD40 в образце, включающий получение образца, приведение образца в контакт с антителом изобретения и обнаружение в образце антитела, связанного с CD40.

В некоторых вариантах осуществления образец можно получать из мочи, крови, сыворотки крови, плазмы крови, слюны, асцитной жидкости, циркулирующих клеток, циркулирующих опухолевых клеток, клеток, не связанных с тканями (т. е. свободных клеток), тканей (например, резецированной хирургическим путем опухолевой ткани, материалов биопсии, включая полученные с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии), гистологических препаратов и т. п.

Антитела изобретения могут быть обнаружены с использованием известных способов. Иллюстративные способы включают прямое мечение антител с использованием флуоресцентных или хемилюминесцентных меток или радиоактивных меток или присоединение к антителам по изобретению легко обнаруживаемой функциональной группы, такой как биотин, ферменты или эпитопные метки. Иллюстративными метками и функциональными группами являются рутений,  $^{111}\text{In}$ -DOTA,  $^{111}\text{In}$ -диэтилентриаминпентауксусная кислота (DTPA), пероксидаза хрена, щелочная фосфатаза и бета-галактозидаза, полигистидин (HIS-метка), акридиновые красители, цианиновые красители, флуороновые красители, оксазиновые красители, фенантридиновые красители, родаминовые красители и красители Alexafluor®.

Антитела изобретения можно использовать в ряде анализов для обнаружения CD40 в образце. Иллюстративными анализами являются анализ методом вестерн-блоттинга, радиоиммунологический анализ,

поверхностный плазмонный резонанс, иммунопреципитация, равновесный диализ, иммунодиффузия, электрохимиoluminesцентный (ЭХЛ) иммуноанализ и иммуногистохимический анализ, сортировка флуоресцентно-активированных клеток (FACS) или твердофазный ИФА.

Настоящее изобретение далее будет описано со ссылкой на приведенные ниже конкретные примеры, не имеющие ограничительного характера.

#### **Пример 1. Материалы и способы**

##### **Создание антигенов, используемых в исследованиях**

Клонирование, экспрессию и очистку антигенов выполняли с использованием стандартных способов. Ниже приведены аминокислотные последовательности используемых белков.

##### **Полноразмерный человеческий CD40 (huCD40); SEQ ID NO: 75**

MVRLPLQCVLWGCLLTAVHPEPPTACREKQYLINSQCCSLCQPGQKLVSDCTEFTETEC  
LPCGESEFLDTWNRETHCHQHKYCDPNLGLRVQQKGTSETDTICTCEEGWHCTSEACESCVLHR  
SCSPGFGVKQIATGVSDTICEPCPVGFFSNVSSAFEKCHPWTSCETKDLVVQQAGTNKTDVVC  
GPDRLRALVVIPIIFGILFAILLVLVFIKKVAKKPTNKAPHPKQEPQEIFPDDLPGSNTAAPV  
QETLHGCQPVTQEDGKESRISVQERQ

##### **Внеклеточный домен человеческого CD40 (huCD40-ECD); SEQ ID NO: 76**

EPPTACREKQYLINSQCCSLCQPGQKLVSDCTEFTETECCLPCGESEFLDTWNRETHCHQ  
HKYCDPNLGLRVQQKGTSETDTICTCEEGWHCTSEACESCVLHRSCSPGFGVKQIATGVSDTIC  
EPCPVGFFSNVSSAFEKCHPWTSCETKDLVVQQAGTNKTDVVCGRPQDRLR

##### **CD40 *Macaca fascicularis* (яванского макака, условно обозначенного в настоящем документе cyno) (сCD40); SEQ ID NO: 77**

MVRLPLQCVLWGCLLTAVYPEPPTACREKQYLINSQCCSLCQPGQKLVSDCTEFTETEC  
LPCSESEFLDTWNRETRCHQHKYCDPNLGLRVQQKGTSETDTICTCEEGLHCMSESCESC  
VPHRSCLPGFGVKQIATGVSDTICEPCPVGFFSNVSSAFEKCRPWTSCETKDLVVQQAGTNKTDVVC  
GPDQRQALVVIPICLGILFVILLVLFVFIKKVAKKPNDKAPHPKQEPQEIFLDDLPGSNPAAP  
VQETLHGCQPVTQEDGKESRISVQERQ

##### **Внеклеточный домен CD40 яванского макака (сCD40-ECD); SEQ ID NO: 78**

EPPTACREKQYLINSQCCSLCQPGQKLVSDCTEFTETECCL  
PCSESEFLDTWNRETRCHQHKYCDPNLGLRVQQKGTSETDTICTCEEGLHCMSESCESC  
VPHRSCLPGFGVKQIATGVSDTICEPCPVGFFSNVSSAFEKCRPWTSCETKDLVVQQAGTNKTD  
VVCGRPQDRQR

**Полноразмерный человеческий CD154; SEQ ID NO: 83**

MIETYNQTSRPSAATGLPISMKIFMYLLTVFLITQMIGSALFAVYLHRRLDKIEDERNL  
 HEDFVFMKTIQRCNTGERSLSLLNCEEIKSQFEGFVKDIMLNKEETKKENSFEMQKGDQNPQIA  
 AHVISEASSKTTSVLQWAEKGYTMSNNLVTLENGKQLTVKRQGLYYIYAQVTFCNREASSQA  
 PFIASLCLKSPGRFERILLRAANTHSSAKPCGQQSIHLGGVFELQPGASVFNVTDPQSQVSHGT  
 GFTSFGLL

**Растворимый человеческий CD154; SEQ ID NO: 88**

MQKGDQNPQIAAHVISEASSKTTSVLQWAEKGYTMSNNLVTLENGKQLTVKRQGLYYI  
 YAQVTFCNREASSQAPFIASLCLKSPGRFERILLRAANTHSSAKPCGQQSIHLGGVFELQPGA  
 SVFNVTDPQSQVSHGTGFTSFGLLKL

**Растворимый CD154 яванского макака (SEQ ID NO: 45)**

MQKGDQNPQIAAHVISEASSKTTSVLQWAEKGYTMSNNLVTLENGKQLTVKRQGLYYI  
 YAQVTFCNREASSQAPFIASLCLKSPGRFERILLRAANTHSSAKPCGQQSIHLGGVFELQPGA  
 SVFNVTDPQSQVSHGTGFTSFGLLKL

**Анализ связывания в первичных дендритных клетках (ДК) человека и яванского макака**

Человеческие моноциты выделяли из замороженных/свежих PBMC с использованием набора для отрицательного выделения по CD14 в соответствии с протоколом производителя (MACS Miltenyi). Моноциты яванского макака выделяли из свежих PBMC с использованием набора для положительного выделения по CD14 в соответствии с протоколом производителя (MACS Miltenyi). Для получения ДК моноциты культивировали в течение 5 дней в полной среде RPMI (Invitrogen) в присутствии 100 нг/мл человеческого GM-CSF и человеческого IL-4 (Peprotech), причем пополнение сред проводили каждые 2 дня. На 5-й день ДК стимулировали с использованием 100 нг/мл липополисахаридов (LPS, Sigma) в течение 24 часов. Затем клетки окрашивали каждым исследуемым антителом к CD40 в различных концентрациях в буферном растворе для проточной цитометрии (фосфатно-солевой буферный раствор (PBS)+1% фетальная бычья сыворотка (FBS); BD Bioscience) в объеме 100 мкл в течение 30 минут на льду с последующим промыванием дважды в проточном буферном растворе. Затем клетки окрашивали в течение дополнительных 30 минут на льду конъюгированным с АПК антителом к человеческому IgG (Jackson ImmunoResearch) в рекомендованном разведении 1: 100 и дважды

промывали в проточном буферном растворе. Клетки анализировали на процент положительной и средней интенсивности флуоресценции (СИФ) для определения связывания антитела с использованием системы Fortessa (BD Bioscience).

#### **Анализ связывания в клетках Raji (клеточная линия В-клеточной лимфомы) и клеточной линии НЕКCD40**

Клетки Raji получали из ATCC, а клеточную линию НЕКCD40 – от компании Invivogen. Клетки культивировали в полной среде RPMI в соответствии с рекомендациями компании. Окрашивание проводили так, как описано выше для анализа связывания в первичных ДК человека и яванского макака.

#### **Анализ активации человеческих ДК и В-клеток**

Получали ДК человека, как описано выше. Человеческие В-клетки выделяли из свежих или замороженных PBMC с использованием набора для отрицательного выделения по В-клеткам в соответствии с протоколом производителя (MACS Miltenyi). Каждое из антител к CD40 высевали в разных титрах в 96-луночный планшет с U-образным дном, в который добавляли клетки, и инкубировали смесь в течение 15 минут при комнатной температуре. Добавляли либо среду, либо перекрестносшивающий линкер (антитело к F(ab')<sub>2</sub>) в фиксированной концентрации 20 мкг/мл и инкубировали комплекс в инкубаторе при 37°C в течение 24 часов для проведения анализа ДК и в течение 48 часов для проведения анализа В-клеток. В конце временной точки клетки собирали, дважды промывали проточным буферным раствором и инкубировали с человеческим Fc-блоком (Miltenyi) в течение 15 минут при комнатной температуре с последующим однократным промыванием. Затем клетки окрашивали на маркеры активации CD80, CD83, CD86, HLA-DR и CD23 (BD Bioscience и BioLegend) в течение 30 минут на льду с последующим двукратным промыванием. Клетки анализировали с использованием системы BD Fortessa.

#### **Анализ активации В-клеток яванского макака**

В-клетки яванского макака выделяли из свежих PBMC с использованием набора для положительного выделения по В-клеткам в соответствии с протоколом производителя (MACS Miltenyi). Анализы активации проводили так, как описано выше для ДК и В-

клеток человека.

### **Анализ активации клеток HEK-Blue™ CD40L NF-κB**

Клетки HEK-Blue™ CD40L с гиперэкспрессией CD40 (Invivogen) использовали для оценки способности антител либо к блокированию взаимодействия CD40-CD154, либо к активации CD40. Клеточные линии HEK-Blue™ CD40L стабильно экспрессируют человеческий CD40 и NF-κB-индуцибельную секретлируемую эмбриональную щелочную фосфатазу (SEAP). Активация CD40 на клетках HEK-Blue™ CD40L индуцирует нижележащие события передачи сигнала, приводящие к активации NF-κB и секреции SEAP, которую можно измерить с помощью QUANTI-Blue™ в соответствии с инструкцией производителя. Антитела к CD40 оценивали на их способность либо к блокирующему, либо к агонистическому действию на активацию CD40.

### **Ингибирование CD40-зависимой активации NF-κB в клеточной линии HEK-Blue CD40L**

Клеточные линии HEK-Blue™ CD40L (Invivogen), которые обрабатывали и поддерживали в соответствии с протоколом поставщика, высевали в 96-луночные планшеты для тканевых культур при плотности клеток  $2,5 \times 10^4$  клеток на лунку в объеме 100 мкл. Аналитические планшеты покрывали, и клетки восстанавливали в течение ночи ( $37^\circ\text{C}$ , 5%  $\text{CO}_2$ ). На следующий день готовили 4-кратные растворы rhCD154-ECD-His (конечная концентрация 40 нг/мл) и 4-кратные mAb к CD40 или Fab в соответствующих концентрациях (конечная концентрация 1-25 мкг/мл) и добавляли 100 мкл/лунка полученных 2-кратных растворов в 96-луночные аналитические планшеты, содержащие клетки HEK-Blue CD40L™ (конечный объем 200 мкл/лунка). После инкубации в течение 16-24 ч ( $37^\circ\text{C}$ , 5%  $\text{CO}_2$ ) супернатанты анализировали на активность фосфатазы в 96-луночном аналитическом планшете путем добавления 40 мкл/лунка супернатантов к 160 мкл/лунка подогретого реагента QUANTI-Blue™ (Invivogen), который был приготовлен в соответствии с протоколом поставщика. Планшеты запечатывали и инкубировали в течение 30-60 минут, после чего определяли оптическую плотность при 650 нм.

### **CD40-зависимая активация NF-κB в клеточной линии HEK-Blue**



## CD40L NFkB-SEAP

Клетки HEK-Blue™ CD40L высевали, как описано выше, и восстанавливали в течение ночи. На следующий день в 96-луночный планшет, содержащий клетки HEK-Blue™ CD40L, добавляли mAb к CD40 в виде 2-кратных растворов (конечный объем 200 мкл/лунка) и инкубировали планшет в течение ночи (37 °C, 5% CO<sub>2</sub>). Для измерения агонистической активности только антител mAb к CD40 использовали широкий диапазон конечной аналитической концентрации 1-25 мкг/мл. Для определения влияния перекрестного сшивания на агонистическую активность mAb к CD40, 4-кратный раствор антитела и 4-кратный раствор F(ab')<sub>2</sub>-фрагмента против Fc-фрагмента антитела hIgG (5-10-кратный избыток относительно mAb) предварительно инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего добавляли к клеткам; для получения кривых дозы использовали титрование mAb к CD40, начиная с 1 мкг/мл. После инкубации в течение 16-24 ч (37 °C, 5% CO<sub>2</sub>) супернатанты анализировали на активность фосфатазы в 96-луночном аналитическом планшете путем добавления 40 мкл/лунка супернатантов к 160 мкл/лунка подогретого реагента QUANTI-Blue™ (Invivogen), который был приготовлен в соответствии с протоколом поставщика. Планшеты запечатывали и инкубировали в течение 30-60 минут, после чего определяли оптическую плотность при 650 нм.

### **Пример 2. Выделение антител к CD40 из библиотек фаговых дисплеев**

#### **Выделение антител к CD40 из библиотек фаговых дисплеев**

Связывающие CD40 Fab выбирали из получаемых *de novo* библиотек pIX-фаговых дисплеев, как описано в Shi *et al.*, J Mol Biol 397:385-96, 2010; международной патентной публикации № WO2009/085462 и патентной публикации США № US2010/0021477. Вкратце, библиотеки создавали путем диверсификации человеческих каркасов, в которых гены VH зародышевой линии IGHV1-69\*01, IGHV3-23\*01 и IGHV5-51\*01 рекомбинировали с человеческим минигеном IGHJ-4 посредством петли H3, а человеческие гены VL-каппа зародышевой линии O12 (IGKV1-39\*01), L6 (IGKV3-11\*01), A27 (IGKV3-20\*01) и B3 (IGKV4-1\*01) рекомбинировали с минигеном

IGKJ-1 для сборки полных доменов VH и VL. Для диверсификации выбирали положения переменных областей легкой и тяжелой цепи возле петель H1, H2, L1, L2 и L3, соответствующие положениям, для которых был выявлен частый контакт с белковыми и пептидными антигенами. Диверсификация последовательности в выбранных положениях ограничивалась остатками, встречающимися в каждом из положений в семействах генов зародышевой линии IGHV или IGLV для соответствующих генов IGHV или IGLV. Диверсификацию петли H3 создавали, используя синтетические короткие или средние петли длиной 7-14 аминокислот. Распределение аминокислот в H3 выполняли аналогично наблюдаемой вариации аминокислот в человеческих антителах. Конфигурация библиотеки подробно описана в Shi et al., J Mol Biol 397:385-96, 2010. Каркасы, использованные для создания библиотек, получали наименования в соответствии с их происхождением от человеческого гена зародышевой линии VH и VL. Три библиотеки тяжелых цепей комбинировали с четырьмя зародышевыми легкими цепями или библиотеками диверсифицированных легких цепей, создав 12 уникальных комбинации VH: VL. Позднее эти библиотеки комбинировали, дополнительно основываясь на версиях библиотек для создания дополнительных библиотек для экспериментов по пэннингу на CD40.

Проводили пэннинг библиотек либо против биотинилированного huCD40-ECD, либо против cCD40-ECD, слитого с Fc. Биотинилированный антиген иммобилизовали на магнитных гранулах, покрытых стрептавидином (Dynal), и подвергали воздействию новых библиотек pIX Fab в конечной концентрации 100 нМ или 10 нМ. Неспецифические фаги отмывали в PBS-Tween и связанные фаги выделяли путем заражения клеток TG1 *E.coli*. Фаги амплифицировали из этих клеток в течение ночи и повторяли в общей сложности четыре раунда пэннинга. После четырех раундов биопэннинга проводили скрининг моноклональных Fab на связывание с huCD40-ECD и cCD40-ECD, слитого с Fc или His-меткой, в твердофазном ИФА, где Fab иммобилизовали на планшете для ИФА с использованием овечьих антител к Fc человека, затем к иммобилизованным Fab добавляли биотинилированный CD40 с последующим обнаружением

антигенов с использованием стрептавидина, конъюгированного с пероксидазой хрена (HRP). Клоны, демонстрирующие связывание с обоими вариантами CD40, человека и яванского макака, секвенировали по переменным областям тяжелой и легкой цепей.

Выбранные клоны подвергали дополнительному созреванию аффинности. Поскольку новые продукты пэннинга были объединены тяжелыми цепями, данные о моноклональном спаривании легких цепей неизвестны. Поэтому созревание аффинности проводили таким образом, что тяжелые цепи из каждого нового продукта отбора были клонированы во всех четырех возможных библиотеках легкой цепи каппа V5.

Область VH каждого нового продукта амплифицировали с помощью ПЦР и клонировали в библиотеках легкой цепи с использованием сайтов рестрикции ферментов XhoI и NcoI. Эти библиотеки были получены на фаге M13 и использованы для пэннинга и скрининга, как описано, за исключением уменьшенных концентраций антигена (10 нМ, 1 нМ, 0,3 нМ) на протяжении трех раундов пэннинга. Кроме того, в третьем раунде перед заражением клеток *E.coli* проводили длительное промывание в течение одного часа. Моноклональные Fab, полученные в результате проведения созревания аффинности, подвергали скринингу на связывание с обоими вариантами CD40, человека и яванского макака, таким же образом, как при отборе новых продуктов, и те антитела, которые показали перекрестную реактивность, подвергали секвенированию.

#### **Выделение антител к CD40 с использованием крыс, экспрессирующих локусы человеческих иммуноглобулинов**

Антитела к CD40 получали, используя трансгенных крыс, экспрессирующих локусы человеческих иммуноглобулинов, линии OmniRat®; OMT, Inc. Эндогенные локусы иммуноглобулинов в OmniRat® заменены человеческими локусами Igκ и Igλ, а химерный локус IgH человека/крысы с сегментами V, D и J человеческого происхождения связан с крысиным локусом C<sub>H</sub>. Локус IgH содержит 22 человеческих V<sub>H</sub>, все человеческие сегменты D и J<sub>H</sub> в природной конфигурации связаны с крысиным локусом C<sub>H</sub>. Получение и определение характеристик крыс OmniRat® описано в Osborn, et al.

J Immunol 190: 1481-1490, 2013; и международной патентной публикации № WO 14/093908.

Отдельные когорты из пяти крыс OmniRat иммунизировали рекомбинантными белками CD40 ECD-His человека и CD40 ECD-Fc яванского макака. После 31-34-дневной схемы иммунизации у двух крыс брали лимфоузлы и использовали для создания гибридом. Созданные гибридомы подвергали скринингу на связывание с обоими вариантами CD40-ECD, человека и яванского макака. Гибридомы, показывающие статистически значимое связывание с обоими вариантами CD40-ECD, человека и яванского макака, после проведения одностороннего дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим применением апостериорного критерия Даннета для сравнения средних арифметических значений, клонировали и секвенировали их V-области с использованием стандартных методик.

Последовательности, идентифицированные с помощью пэннинга нового фага и иммунизации крыс ОМТ и последующего скрининга супернатантов гибридомы, экспрессировали в виде как mAb, так и Fab и подвергали скринингу на потенциальную антагонистическую активность в анализе активации HEK-Blue™ CD40L NF-κB. Из 18 последовательностей, полученных из нового фага, экспрессированных в виде mAb, были идентифицированы 4 mAb, проявляющие антагонистическую активность, на основании критериев, согласно которым сигнал антагониста будет ниже 3-кратного стандартного отклонения среднего сигнала клеток HEK-Blue™ CD40L, обработанных только rhCD154-ECD-his. На основании аналогичных критериев 15 Fab из 18 соответствующих Fab были идентифицированы как антагонисты. Из 13 полученных из гибридомы последовательностей как антагонисты были идентифицированы 6 mAb и 8 соответствующих Fab. Таким образом, из совокупного количества 31 mAb и соответствующих Fab у 10 mAb и 23 Fab было идентифицировано наличие антагонистической активности.

Описанные выше 31 mAb подвергли скринингу в анализе активации HEK-Blue™ CD40L NF-κB без какого-либо лиганда CD40 для идентификации потенциальных агонистов. Из 18 последовательностей, полученных из нового фага, в качестве

агонистов были идентифицированы 16 mAb на основании критериев, согласно которым агонист покажет сигнал, превышающий 3-кратное стандартное отклонение среднего сигнала только клеток HEK-Blue™ CD40L. Из 13 последовательностей из гибридной библиотеки как агонисты были идентифицированы 8 mAb. Таким образом, из совокупного количества прошедших скрининг 31 mAb как агонисты были идентифицированы 24 mAb.

### Пример 3. Антитела к CD40 связываются с CD40 на клетках

Выбранные антитела, которые блокировали связывание CD154 с CD40, были дополнительно охарактеризованы в отношении их связывания с различными клетками, экспрессирующими CD40.

Эксперименты проводили с использованием описанных выше анализов. 20 антител были дополнительно охарактеризованы в зависимости от их связывания с ДК человека, ДК яванского макака, клетками Raji и клетками HEK-Blue™ CD40L. В **таблице 4** показаны значения EC<sub>50</sub> для выбранных антител в отношении их связывания с этими клетками и источник антител (фаг или крысы ОМТ)

**Таблица 4**

| Антитело | Источник антитела | EC <sub>50</sub> (мкг/мл) |                            |                 |         |
|----------|-------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------|---------|
|          |                   | Зрелые ДК человека        | Зрелые ДК яванского макака | HEK-Blue™ CD40L | Raji    |
| C40M9    | ОМТ               | 0,1233                    | 0,04507                    | 0,09424         | 0,05708 |
| C40M12   | ОМТ               | 0,2984                    | 0,04737                    | 0,1124          | 0,0299  |
| C40M17   | ОМТ               | 0,1274                    | 0,05372                    | 0,07505         | 0,07394 |
| C40M18   | ОМТ               | 0,352                     | 0,03895                    | 0,1262          | 0,07298 |
| C40M51   | Фаг               | 0,4783                    | 0,05439                    | 0,128           | 0,04337 |
| C40M55   | Фаг               | 0,1025                    | 0,02182                    | 0,06306         | 0,04615 |
| C40M56   | Фаг               | 0,402                     | 0,05652                    | 0,1089          | 0,09496 |
| C40M58   | Фаг               | 0,7238                    | 0,07072                    | 0,1458          | 0,06109 |
| C40M59   | Фаг               | 0,8261                    | 0,07404                    | 0,3536          | 0,1247  |
| C40M62   | Фаг               | 0,3288                    | 0,07157                    | 0,2276          | 0,0994  |
| C40M63   | Фаг               | 0,09962                   | 0,03095                    | 0,0849          | 0,03957 |
| C40M66   | Фаг               | 0,2024                    | 0,04826                    | 0,1688          | 0,07303 |
| C40M67   | Фаг               | 0,7658                    | 0,3269                     | 0,5497          | 0,2474  |

### Пример 4. Определение характеристик антител к CD40

Выбранные антитела анализировали на их способность к активации первичных человеческих дендритных клеток и В-клеток зависимым от перекрестного сшивания образом, используя описанные

выше анализа, в присутствии или в отсутствие перекрестносшивающего линкера (антитела к F(ab')<sub>2</sub> человека). На Фиг. 1 показано, что выбранные антитела были способны активировать В-клетки только в присутствии перекрестносшивающего агента при оценке активации В-клеток на основании индукции поверхностной экспрессии CD23 (Фиг. 1А и Фиг. 1В) или индукции поверхностной экспрессии HLA-DR (Фиг. 1С и Фиг. 1D). На Фиг. 2 показано, что выбранные антитела были способны активировать ДК только в присутствии перекрестносшивающего линкера при оценке активации ДК на основании индукции поверхностной экспрессии CD83 (Фиг. 2А и Фиг. 2В) или индукции поверхностной экспрессии HLA-DR (Фиг. 2С и Фиг. 2D). Контрольное антитело, используемое в анализах, индуцирует активацию В-клеток и ДК независимым от перекрестного сшивания образом (CP-870,893).

Значения EC<sub>50</sub> измеряли для каждого исследуемого антитела в отношении индукции поверхностной экспрессии маркеров активации ДК CD80, CD83, CD86 и HLA-DR и маркеров активации В-клеток CD23, CD80, CD83, CD86 и HLA-DR. Антитела, которые при перекрестном сшивании индуцировали поверхностную экспрессию всех исследованных маркеров ДК и В-клеток, классифицировали как агонисты. В **таблице 5** показаны значения EC<sub>50</sub> выбранных антител в отношении индукции ими поверхностной экспрессии маркеров активации В-клеток. В **таблице 6** показаны значения EC<sub>50</sub> выбранных антител в отношении индукции ими поверхностной экспрессии маркеров активации ДК.

**Таблица 5**

| Антитело | В-клетки; EC <sub>50</sub> (мкг/мл) |           |             |            |            |
|----------|-------------------------------------|-----------|-------------|------------|------------|
|          | CD23                                | CD80      | CD83        | CD86       | HLA-DR     |
| C40M9    | 0,002873                            | 0,01309   | 0,000006678 | 0,00001087 | 0,00001196 |
| C40M11   | 3,132                               | 0,9204    | 0,0208      | 0,01229    | 0,01573    |
| C40M12   | 125,4                               | 0,00623   | 0,002844    | 0,002279   | 0,004273   |
| C40M17   | 0,001948                            | 0,0008786 | 0,0008382   | 0,004572   | 0,001569   |
| C40M18   | 0,3062                              | 0,04806   | 0,06239     | 0,008725   | 0,02386    |
| C40M50   | 1,704                               | 2,034     | 1,574       | 1,991      | 1,741      |
| C40M51   | 0,04479                             | 0,01831   | 0,02592     | 0,01318    | 0,007773   |
| C40M52   | 1,334                               | 0,03019   | 1,481       | 0,007082   | 0,06682    |
| C40M53   | 0,02243                             | 0,04693   | 2,247       | 0,006516   | 0,001178   |
| C40M55   | 0,06162                             | 0,001433  | 0,001252    | 0,0006455  | 0,0004372  |

|                                     |          |            |           |          |             |
|-------------------------------------|----------|------------|-----------|----------|-------------|
| C40M56                              | 0,01856  | 0,001414   | 0,001717  | 0,001194 | 0,001054    |
| C40M57                              | 0,01587  | 0,001718   | 0,002085  | 0,002345 | 0,001641    |
| C40M58                              | 0,06     | 0,02164    | 0,007851  | 0,002352 | 0,004678    |
| C40M59                              | 1,236    | 0,01056    | 0,01077   | 0,0154   | 0,004836    |
| C40M60                              | 0,02046  | 0,01714    | 0,001706  | 0,001733 | 0,001091    |
| C40M61                              | 0,02809  | 0,0224     | 0,004731  | 0,006599 | 0,004719    |
| C40M62                              | 0,01253  | 0,001543   | 0,001256  | 0,001135 | 0,0003556   |
| C40M63                              | 0,006942 | 0,00001668 | 0,0005813 | 0,00126  | 0,000009663 |
| C40M66                              | 0,04141  | 0,005115   | 0,001818  | 0,002464 | 0,001077    |
| C40M67                              | 0,004169 | 0,003323   | 0,001463  | 0,002257 | 0,000792    |
| Эталонное mAb*                      | 0,003172 | 0,007337   | 0,004283  | 0,004042 | 0,008147    |
| * Без перекрестносшивающего линкера |          |            |           |          |             |

Таблица 6

| Антитело                            | DC, EC <sub>50</sub> (мкг/мл) |           |           |             |
|-------------------------------------|-------------------------------|-----------|-----------|-------------|
|                                     | CD80                          | CD83      | CD86      | HLA-DR      |
| C40M9                               | 0,02769                       | 0,03985   | 0,1033    | 0,07974     |
| C40M11                              | 0,06097                       | 0,312     | 0,1448    | 0,2191      |
| C40M12                              | 0,000003935                   | 0,3324    | 0,5025    | 0,3006      |
| C40M17                              | 0,03602                       | 0,3064    | 0,03296   | 1,724E-07   |
| C40M18                              | 0,05226                       | 0,04784   | 0,03021   | 0,01047     |
| C40M50                              | 0,4765                        | 0,5989    | 0,0001058 | 0,00004135  |
| C40M51                              | 0,9675                        | 0,04604   | 0,1281    | 0,05242     |
| C40M52                              | 4,207E-11                     | 0,1138    | 0,9492    | 0,128       |
| C40M53                              | 1,276                         | 0,03104   | 0,2996    | 0,04803     |
| C40M55                              | 0,0616                        | 0,1031    | 0,1981    | 0,08108     |
| C40M56                              | 0,05173                       | 0,1068    | 0,1321    | 0,06845     |
| C40M57                              | 0,1176                        | 0,04141   | 0,1284    | 0,05546     |
| C40M58                              | 0,05236                       | 0,1212    | 0,1149    | 0,000004067 |
| C40M59                              | 0,000342                      | 0,2755    | 0,009793  | 0,05356     |
| C40M60                              | 0,00001139                    | 0,01384   | 0,04959   | 0,004906    |
| C40M61                              | 0,00001339                    | 0,02433   | 0,02089   | 0,001154    |
| C40M62                              | 0,6015                        | 0,2184    | 0,3811    | 0,06035     |
| C40M63                              | 0,07054                       | 0,0009615 | 0,2583    | 0,1542      |
| C40M66                              | 0,1582                        | 0,1746    | 0,4233    | 0,03937     |
| C40M67                              | 0,04994                       | 0,127     | 0,2015    | 0,05067     |
| Эталонное mAb                       | 0,04466                       | 0,2454    | 0,133     | 0,2417      |
| * Без перекрестносшивающего линкера |                               |           |           |             |

Полученные антитела сравнивали с эталонным антителом CP-870,893 в отношении способности индуцировать активацию ДК с помощью четырех поверхностных маркеров ДК. Несколько антител индуцировали поверхностную экспрессию по меньшей мере одного маркера активации ДК (CD80, CD83, CD86, HLA-DR) при сопоставимом или более низком значении EC<sub>50</sub> по сравнению со значением для

эталонного антитела. В анализах полученные антитела к CD40 оценивали в присутствии перекрестносшивающего агента, тогда как эталонное антитело оценивали в отсутствие перекрестносшивающего агента.

Антитела C40M9 и C40M48 более эффективно индуцировали поверхностную экспрессию всех маркеров активации ДК, оценку которых проводили при сравнении с эталонным антителом.

Антитела C40M18, C40M55 и C40M63 более эффективно индуцировали поверхностную экспрессию трех маркеров активации ДК, оценку которых проводили при сравнении с эталонным антителом.

Антитела C40M17, C40M51 и C40M56 более эффективно индуцировали поверхностную экспрессию двух маркеров активации ДК, оценку которых проводили при сравнении с эталонным антителом.

Антитела C40M12, C40M62 и C40M66 более эффективно индуцировали поверхностную экспрессию одного маркера активации ДК, оценку которого проводили при сравнении с эталонным антителом.

Экспериментальные данные показывают, что несколько полученных агонистических антител к CD40 были более эффективными в отношении способности активировать дендритные клетки, чем эталонное антитело. Важно отметить, что, поскольку созданные антитела не могли активировать ДК или В-клетки без перекрестного сшивания, ожидают, что они будут иметь полезный профиль безопасности по сравнению с эталонным антителом.

#### **Пример 5. Определение структурных характеристик антител к CD40**

Выделение антитела и секвенирование полипептидных цепей проводили стандартными методами. Аминокислотные последовательности HCDR1 выбранных антител к CD40 показаны в **таблице 7**.

Аминокислотные последовательности HCDR2 выбранных антител к CD40 показаны в **таблице 8**.

Аминокислотные последовательности HCDR3 выбранных антител к CD40 показаны в **таблице 9**.



Аминокислотные последовательности LCDR1 выбранных антител к CD40 показаны в **таблице 10**.

Аминокислотные последовательности LCDR2 выбранных антител к CD40 показаны в **таблице 11**.

Аминокислотные последовательности LCDR3 выбранных антител к CD40 показаны в **таблице 12**.

Аминокислотные последовательности VH выбранных антител к CD40 показаны в **таблице 13**.

Аминокислотные последовательности VL выбранных антител к CD40 показаны в **таблице 14**.

ДНК-последовательности VH выбранных антител к CD40 показаны в **таблице 15**.

ДНК-последовательности VL выбранных антител к CD40 показаны в **таблице 16**.

Аминокислотные последовательности тяжелых цепей выбранных антител к CD40 показаны в **таблице 17**.

ДНК-последовательности тяжелых цепей выбранных антител к CD40 показаны в **таблице 18**.

Аминокислотные последовательности легких цепей выбранных антител к CD40 показаны в **таблице 19**.

ДНК-последовательности легких цепей выбранных антител к CD40 показаны в **таблице 20**.

**Таблица 7**

| mAb    | HCDR1              |   |   |   |   |  |  |            |
|--------|--------------------|---|---|---|---|--|--|------------|
|        | Последовательность |   |   |   |   |  |  | SEQ ID NO: |
| C40M67 | D                  | Y | A | M | N |  |  | 1          |
| C40M66 | S                  | Y | A | I | S |  |  | 2          |
| C40M63 | S                  | Y | A | I | S |  |  | 2          |
| C40M62 | S                  | Y | A | I | S |  |  | 2          |
| C40M59 | S                  | Y | W | I | S |  |  | 3          |
| C40M58 | S                  | Y | A | M | S |  |  | 4          |
| C40M56 | S                  | Y | A | M | S |  |  | 4          |
| C40M55 | S                  | Y | A | I | S |  |  | 2          |
| C40M51 | S                  | Y | A | M | S |  |  | 4          |
| C40M18 | S                  | Y | A | M | S |  |  | 4          |

|         |   |   |   |   |   |   |   |   |
|---------|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C40M17  | S | Y | A | M | S |   |   | 4 |
| C40M12  | S | Y | A | M | S |   |   | 4 |
| C40M9   | S | S | S | Y | Y | W | G | 5 |
| C40M102 | S | Y | A | M | S |   |   | 4 |
| C40M103 | S | Y | A | M | S |   |   | 4 |
| C40M104 | S | Y | A | M | S |   |   | 4 |
| C40M105 | S | S | S | Y | Y | W | G | 5 |
| C40M121 | S | S | S | Y | Y | W | G | 5 |
| C40M126 | S | S | S | Y | Y | W | G | 5 |

Таблица 8

| mAb     | HCDR2              |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | SEQ ID<br>NO: |
|---------|--------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------------|
|         | Последовательность |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |               |
| C40M67  | G                  | I | K | S | G | G | S | S | K | Y | Y | A | D | S | V | K | G | 8             |
| C40M66  | G                  | I | I | P | I | F | G | T | A | N | Y | A | Q | K | F | Q | G | 7             |
| C40M63  | G                  | I | I | P | I | F | G | T | A | N | Y | A | Q | K | F | Q | G | 7             |
| C40M62  | G                  | I | I | P | I | F | G | T | A | N | Y | A | Q | K | F | Q | G | 7             |
| C40M59  | Y                  | I | I | P | I | S | G | T | A | R | Y | A | Q | K | F | Q | G | 13            |
| C40M58  | A                  | I | S | G | S | G | G | S | T | Y | Y | A | D | S | V | K | G | 6             |
| C40M56  | A                  | I | S | G | S | G | G | S | T | Y | Y | A | D | S | V | K | G | 6             |
| C40M55  | G                  | I | I | P | I | F | G | T | A | N | Y | A | Q | K | F | Q | G | 7             |
| C40M51  | A                  | I | S | G | S | G | G | S | T | Y | Y | A | D | S | V | K | G | 6             |
| C40M18  | I                  | I | N | N | N | V | G | R | T | Y | Y | A | D | S | V | K | G | 9             |
| C40M17  | T                  | I | N | N | S | G | G | G | T | Y | Y | A | D | S | V | K | G | 11            |
| C40M12  | V                  | I | S | D | S | G | G | R | T | Y | Y | A | D | S | V | K | G | 12            |
| C40M9   | N                  | I | Y | Y | R | G | D | T | Y | Y | S | P | S | L | K | S |   | 10            |
| C40M102 | I                  | I | N | N | N | V | G | R | T | Y | Y | A | D | S | V | K | G | 9             |
| C40M103 | I                  | I | N | N | N | V | G | R | T | Y | Y | A | D | S | V | K | G | 9             |
| C40M104 | I                  | I | N | N | N | V | G | R | T | Y | Y | A | D | S | V | K | G | 9             |
| C40M105 | N                  | I | Y | Y | R | G | D | T | Y | Y | S | P | S | L | K | S |   | 10            |
| C40M121 | N                  | I | Y | Y | R | G | D | T | Y | Y | S | P | S | L | K | S |   | 10            |
| C40M126 | N                  | I | Y | Y | R | G | D | T | Y | Y | S | P | S | L | K | S |   | 10            |

Таблица 9

|     |       |
|-----|-------|
| mAb | HCDR3 |
|-----|-------|

|         | Последовательность |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | SEQ ID NO: |
|---------|--------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|------------|
| C40M67  | H                  | V | D | F | Y | R | A | L | D | Y |   |   |   |   | 22         |
| C40M66  | V                  | R | Y | S | A | W | Y | R | D | S | L | D | Y |   | 25         |
| C40M63  | V                  | G | H | P | A | W | W | R | D | S | L | D | Y |   | 24         |
| C40M62  | V                  | A | N | A | A | Y | F | R | S | G | L | D | Y |   | 23         |
| C40M59  | E                  | P | G | Y | S | S | G | L | S | V | D | Y | F | D | Y          |
| C40M58  | G                  | P | A | Y | T | I | V | F | D | Y |   |   |   |   | 19         |
| C40M56  | G                  | P | V | Y | S | L | V | F | D | Y |   |   |   |   | 20         |
| C40M55  | D                  | G | Y | R | R | Y | G | I | G | R | Y | G | F | D | Y          |
| C40M51  | G                  | P | V | Y | S | S | V | F | D | Y |   |   |   |   | 21         |
| C40M18  | E                  | G | G | D | Y | Y | Y | Y | G | M | D | V |   |   | 15         |
| C40M17  | E                  | G | G | K | Y | Y | Y | Y | A | M | D | V |   |   | 16         |
| C40M12  | E                  | G | G | D | Y | Y | Y | Y | G | M | D | V |   |   | 15         |
| C40M9   | G                  | F | R | F | D | Y |   |   |   |   |   |   |   |   | 18         |
| C40M102 | E                  | G | G | D | Y | Y | Y | Y | G | M | D | V |   |   | 15         |
| C40M103 | E                  | G | G | D | Y | Y | Y | Y | G | M | D | V |   |   | 15         |
| C40M104 | E                  | G | G | D | Y | Y | Y | Y | G | M | D | V |   |   | 15         |
| C40M105 | G                  | F | R | F | D | Y |   |   |   |   |   |   |   |   | 18         |
| C40M121 | G                  | F | R | F | D | Y |   |   |   |   |   |   |   |   | 18         |
| C40M126 | G                  | F | R | F | D | Y |   |   |   |   |   |   |   |   | 18         |

Таблица 10

| mAb    | LCDR1              |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |            |    |
|--------|--------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|------------|----|
|        | Последовательность |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | SEQ ID NO: |    |
| C40M67 | R                  | A | S | Q | S | V | K | N | S | S | L | A |   |   |   |            | 28 |
| C40M66 | K                  | S | S | Q | S | V | L | Y | S | S | N | N | K | N | Y | L          | A  |
| C40M63 | K                  | S | S | Q | S | V | L | Y | S | S | N | N | K | N | Y | L          | A  |
| C40M62 | K                  | S | S | Q | S | V | L | Y | S | S | N | N | K | N | Y | L          | A  |
| C40M59 | R                  | A | S | Q | S | I | S | S | Y | L | N |   |   |   |   |            | 27 |
| C40M58 | R                  | A | S | Q | S | I | S | S | Y | L | N |   |   |   |   |            | 27 |
| C40M56 | R                  | A | S | Q | S | I | S | S | Y | L | N |   |   |   |   |            | 27 |
| C40M55 | R                  | A | S | Q | S | I | S | S | Y | L | N |   |   |   |   |            | 27 |
| C40M51 | R                  | A | S | Q | S | I | S | S | Y | L | N |   |   |   |   |            | 27 |
| C40M18 | S                  | G | D | K | L | G | D | K | Y | V | C |   |   |   |   |            | 30 |
| C40M17 | S                  | G | D | K | L | G | D | K | Y | A | C |   |   |   |   |            | 29 |

|         |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |    |
|---------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--|--|--|----|
| C40M12  | S | G | D | K | L | G | D | K | Y | V | C |   |   |   |  |  |  | 30 |
| C40M9   | T | G | T | S | S | D | V | G | G | Y | N | Y | V | S |  |  |  | 32 |
| C40M102 | S | G | D | K | L | G | D | K | Y | V | C |   |   |   |  |  |  | 30 |
| C40M103 | S | G | D | K | L | G | D | K | Y | V | S |   |   |   |  |  |  | 31 |
| C40M104 | S | G | D | K | L | G | D | K | Y | V | S |   |   |   |  |  |  | 31 |
| C40M105 | T | G | T | S | S | D | V | G | G | Y | N | Y | V | S |  |  |  | 32 |
| C40M121 | T | G | T | S | S | D | V | G | G | Y | N | Y | V | S |  |  |  | 32 |
| C40M126 | T | G | T | S | S | D | V | G | G | Y | N | Y | V | S |  |  |  | 32 |

Таблица 11

| mAb     | LCDR2              |   |   |   |   |   |   |            |
|---------|--------------------|---|---|---|---|---|---|------------|
|         | Последовательность |   |   |   |   |   |   | SEQ ID NO: |
| C40M67  | T                  | A | S | S | R | A | T | 38         |
| C40M66  | W                  | A | S | T | R | E | S | 39         |
| C40M63  | W                  | A | S | T | R | E | S | 39         |
| C40M62  | W                  | A | S | T | R | E | S | 39         |
| C40M59  | A                  | A | S | S | L | Q | S | 33         |
| C40M58  | A                  | A | S | S | L | Q | S | 33         |
| C40M56  | A                  | A | S | S | L | Q | S | 33         |
| C40M55  | A                  | A | S | S | L | Q | S | 33         |
| C40M51  | A                  | A | S | S | L | Q | S | 33         |
| C40M18  | Q                  | D | S | K | R | P | S | 36         |
| C40M17  | Q                  | D | S | R | R | P | S | 37         |
| C40M12  | H                  | D | N | K | R | P | S | 35         |
| C40M9   | E                  | V | S | K | R | P | S | 34         |
| C40M102 | Q                  | D | S | K | R | P | S | 36         |
| C40M103 | Q                  | D | S | K | R | P | S | 36         |
| C40M104 | Q                  | D | S | K | R | P | S | 36         |
| C40M105 | E                  | V | S | K | R | P | S | 34         |
| C40M121 | E                  | V | S | K | R | P | S | 34         |
| C40M126 | E                  | V | S | K | R | P | S | 34         |

Таблица 12

| mAb    | LCDR3              |   |   |   |   |   |   |   |   |            |
|--------|--------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|------------|
|        | Последовательность |   |   |   |   |   |   |   |   | SEQ ID NO: |
| C40M67 | Q                  | Q | S | S | A | P | P | W | T | 42         |

|         |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
|---------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| C40M66  | Q | Q | Y | Y | S | T | P | L | T |   | 44 |
| C40M63  | Q | Q | Y | Y | S | T | P | L | T |   | 44 |
| C40M62  | Q | Q | Y | Y | S | T | P | L | T |   | 44 |
| C40M59  | Q | Q | S | Y | S | T | P | L | T |   | 43 |
| C40M58  | Q | Q | S | Y | S | T | P | L | T |   | 43 |
| C40M56  | Q | Q | S | Y | S | T | P | L | T |   | 43 |
| C40M55  | Q | Q | S | Y | S | T | P | L | T |   | 43 |
| C40M51  | Q | Q | S | Y | S | T | P | L | T |   | 43 |
| C40M18  | Q | A | W | V | S | S | T | V | V |   | 41 |
| C40M17  | Q | A | W | A | S | S | T | V | V |   | 40 |
| C40M12  | Q | V | W | D | S | S | T | V | V |   | 46 |
| C40M9   | S | S | Y | A | G | S | N | N | L | V | 47 |
| C40M102 | Q | A | W | V | S | S | T | V | V |   | 41 |
| C40M103 | Q | A | W | V | S | S | T | V | V |   | 41 |
| C40M104 | Q | A | W | V | S | S | T | V | V |   | 41 |
| C40M105 | S | S | Y | A | G | S | N | N | L | V | 47 |
| C40M121 | S | S | Y | A | G | S | N | N | L | V | 47 |
| C40M121 | S | S | Y | A | G | S | N | N | L | V | 47 |

Таблица 13

| mAb    | VH     | Последовательность VH                                                                                                                       | VH с<br>SEQ ID<br>NO: |
|--------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| C40M67 | C40H20 | EVQLLES GGG LVQPGGSLRLSCAASGFTFS DYAMNWVRQ<br>APGKGLEWVSGIKSGGSSKYYADSVKGRFTISRDN SKNT<br>LYLQMNSLR AEDTAVYYCAKHVDFYRALDYWGQGTLVTV<br>SS    | 48                    |
| C40M66 | C40H21 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSYAISWVRQ<br>APGQGLEWMGGIIP IFGTANYAQKFQGRVTITADESTST<br>AYMELSSLRSEDTAVYYCARVRYS AWYRDSL DYWGQGT L<br>VTVSS | 49                    |
| C40M63 | C40H25 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSYAISWVRQ<br>APGQGLEWMGGIIP IFGTANYAQKFQGRVTITADESTST<br>AYMELSSLRSEDTAVYYCARVGH PAWWRDSL DYWGQGT L<br>VTVSS | 50                    |
| C40M62 | C40H26 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSYAISWVRQ                                                                                                    | 51                    |

|        |        |                                                                                                                                             |    |
|--------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|        |        | APGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTST<br>AYMELSSLRSED TAVYYCARVANAA YFRSGLDYWGQGT L<br>VTVSS                                              |    |
| C40M59 | C40H29 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSYWISWVRQ<br>APGQGLEWMGYIIPISGTARYAQKFQGRVTITADESTST<br>AYMELSSLRSED TAVYYCAREPGYSSGLSDYFDYWGQG<br>TLVTVSS   | 52 |
| C40M58 | C40H30 | EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQ<br>APGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNT<br>LYLQMNSLRAEDTAVYYCARGPAYTIVFDYWGQGT LTV<br>SS       | 53 |
| C40M56 | C40H32 | EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQ<br>APGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNT<br>LYLQMNSLRAEDTAVYYCARGPVYSLVFDYWGQGT LTV<br>SS       | 54 |
| C40M55 | C40H33 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSYAI SWVRQ<br>APGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTST<br>AYMELSSLRSED TAVYYCARDGYRRYGIGRYGFDYWGQG<br>TLVTVSS | 55 |
| C40M51 | C40H38 | EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQ<br>APGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNT<br>LYLQMNSLRAEDTAVYYCARGPVYSSVFDYWGQGT LTV<br>SS       | 56 |
| C40M18 | C40H48 | EVQLVES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQ<br>APGKGLEWVSI INNNVGRTYADSVKGRFTISRDN SKNT<br>LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKEGGDY YYYGMDVWGQGT TV<br>TVSS   | 57 |
| C40M17 | C40H46 | EVQLVES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQ<br>APGRGLEWVSTINNSGGGTYYADSVKGRFTISRDN SKNT<br>LYLHMNSLRAEDTAVYYCAKEGGK YYYAMDVWGQGT TV<br>TVSS    | 58 |
| C40M12 | C40H45 | EVQLVES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYAMSWVRQ<br>APGKGLEWVSVIDSGGRTYADSVKGRFTISR DYSKNT<br>LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKEGGDY YYYGMDVWGQGT TV<br>TVSS     | 59 |

|         |        |                                                                                                                                              |    |
|---------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| C40M9   | C40H43 | QLQLQESGPGLVKPS EILSLTCTVSGGSISSSSYYWGWI<br>RQPPGKGLEWIGNIYYRGDTYYSPSLKSRVTISVDTSKN<br>QFSLKLNSVTAADTAVYYCAKGRFDYWGQGT LVTVSS                | 60 |
| C40M102 | C40H48 | EVQLVESGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQ<br>APGKGLEWVSI INNNVGRITYYADSVKGRFTISRDN SKNT<br>LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKEGGDY YYYGMDVWGQGT TV<br>TVSS | 57 |
| C40M103 | C40H48 | EVQLVESGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQ<br>APGKGLEWVSI INNNVGRITYYADSVKGRFTISRDN SKNT<br>LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKEGGDY YYYGMDVWGQGT TV<br>TVSS | 57 |
| C40M104 | C40H48 | EVQLVESGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQ<br>APGKGLEWVSI INNNVGRITYYADSVKGRFTISRDN SKNT<br>LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKEGGDY YYYGMDVWGQGT TV<br>TVSS | 57 |
| C40M105 | C40H52 | QLQLQESGPGLVKPS ETLTCTVSGGSISSSSYYWGWI<br>RQPPGKGLEWIGNIYYRGDTYYSPSLKSRVTISVDTSKN<br>QFSLKLSSVTAADTAVYYCARGFRFDYWGQGT LVTVSS                 | 61 |
| C40M121 | C40H53 | QLQLQESGPGLVKPS ETLTCTVSGGSISSSSYYWGWI<br>RQPPGKGLEWIGNIYYRGDTYYSPSLKSRVTISVDTSKN<br>QFSLKLSSVTAADTAVYYCAKGRFDYWGQGT LVTVSS                  | 62 |
| C40M126 | C40H53 | QLQLQESGPGLVKPS ETLTCTVSGGSISSSSYYWGWI<br>RQPPGKGLEWIGNIYYRGDTYYSPSLKSRVTISVDTSKN<br>QFSLKLSSVTAADTAVYYCAKGRFDYWGQGT LVTVSS                  | 62 |

Таблица 14

| mAb    | VL     | Последовательность VL                                                                                                       | VL с<br>SEQ ID<br>NO: |
|--------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| C40M67 | C40L10 | EIVLTQSPGTLTSLSPGERATLSCRASQSVKNSSLA WYQQK<br>PGQAPRLLIYTASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE<br>PEDFAVYYCQQSSAPPWTFGQGTKVEIK      | 63                    |
| C40M66 | PH9L2  | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLA<br>WYQQKPGQP PKLLIYWASTRESGVDPDRFSGSGSGTDFTLT<br>ISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPLTFGQGTKVEIK | 64                    |

|         |        |                                                                                                                           |    |
|---------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| C40M63  | PH9L2  | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLA<br>WYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLT<br>ISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPLTFGQGTKVEIK | 64 |
| C40M62  | PH9L2  | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLA<br>WYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLT<br>ISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPLTFGQGTKVEIK | 64 |
| C40M59  | PH9L4  | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKP<br>GKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP<br>EDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK       | 65 |
| C40M58  | PH9L4  | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKP<br>GKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP<br>EDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK       | 65 |
| C40M56  | PH9L4  | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKP<br>GKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP<br>EDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK       | 65 |
| C40M55  | PH9L4  | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKP<br>GKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP<br>EDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK       | 65 |
| C40M51  | PH9L4  | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKP<br>GKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP<br>EDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK       | 65 |
| C40M18  | C40L64 | SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYVCWYQQKPG<br>QSPVVVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAM<br>DEAYYYCQAWVSSTVVFGGGTKLTVL        | 66 |
| C40M17  | C40L63 | SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYACWYQQKPG<br>QSPVLVIYQDSRRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAM<br>DEADYYCQAWASSTVVFGGGTKLTVL        | 67 |
| C40M12  | C40L62 | SYELTQPPSVSVSPGQTASIICSGDKLGDKYVCWYQQKPG<br>QSPVVVIYHDNKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAM<br>DEADYYCQVWDSSTVVFGGGTKLTVL        | 68 |
| C40M9   | BCML12 | QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQ<br>HPGKAPKLMIIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGL<br>QAEDEADYYCSSYAGSNNLVFGGGTKLTVL   | 69 |
| C40M102 | C40L70 | SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYVCWYQQKPG<br>QSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAM                                      | 70 |



|         |        |                                                                                                                       |    |
|---------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|         |        | DEADYYCQAWVSSTVVFGGGTKLTVL                                                                                            |    |
| C40M103 | C40L69 | SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDYVSWYQQKPG<br>QSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAM<br>DEADYYCQAWVSSTVVFGGGTKLTVL     | 71 |
| C40M104 | C40L68 | SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDYVSWYQQKPG<br>QSPVVVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAM<br>DEAYYYCQAWVSSTVVFGGGTKLTVL     | 72 |
| C40M105 | BCML12 | QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQ<br>HPGKAPKLMIEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGL<br>QAEDEADYYCSSYAGSNNLVFGGGTKLTVL | 69 |
| C40M121 | BCML12 | QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQ<br>HPGKAPKLMIEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGL<br>QAEDEADYYCSSYAGSNNLVFGGGTKLTVL | 69 |
| C40M126 | BCML12 | QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQ<br>HPGKAPKLMIEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGL<br>QAEDEADYYCSSYAGSNNLVFGGGTKLTVL | 69 |

Таблица 15

| mAb    | ДНК VH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | ДНК VH<br>с SEQ<br>ID NO: |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| C40M67 | GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCGGGCGGC<br>AGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCGACTAT<br>GCGATGAACTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGTG<br>AGCGGGATCAAGAGCGGCGGTAGCTCCAAATATTATGCGGATAGCGTG<br>AAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCCTGTAT<br>CTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGATAACGCGGTGTATTATTGC<br>GCGAAACACGTTGACTTTTATAGGGCCTTGACTATTGGGGCCAGGGC<br>ACCCTGGTGACCGTGAGCAGC | 89                        |
| C40M66 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCAGC<br>AGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCGGCACCTTTAGCAGCTAT<br>GCGATTAGCTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCCAGGGCCTGGAATGGATG<br>GGCGGCATTATTCCGATTTTTGGCACCGCGAACTATGCGCAGAAATTT<br>CAGGGCCGCGTGACCATTACGCGGATGAAAGCACCAGCACCAGCGTAT<br>ATGGAAGTGAAGCAGCCTGCGCAGCGAAGATAACGCGGTGTATTATTGC<br>GCGCGCGTTTCGGTATTCGGCGTGGTATAGGGACTCTTTGACTATTGG                         | 90                        |

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|        | GGCCAGGGCACCCCTGGTGACAGTCTCGAGT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |
| C40M63 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCAGC<br>AGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCGGCACCTTTAGCAGCTAT<br>GCGATTAGCTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCCAGGGCCTGGAATGGATG<br>GGCGGCATTATTCCGATTTTGGCACCGCGAACTATGCGCAGAAATTT<br>CAGGGCCGCGTGACCATTACCGCGGATGAAAGCACCAGCACCGCGTAT<br>ATGGAAGTGAAGCAGCCTGCGCAGCGAAGATACCGCGGTGTATTATTGC<br>GCGCGCGTAGGCCATCCGGCTTGGTGGCGTGATTTCGTTGGACTATTGG<br>GGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCAGC       | 91 |
| C40M62 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCAGC<br>AGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCGGCACCTTTAGCAGCTAT<br>GCGATTAGCTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCCAGGGCCTGGAATGGATG<br>GGCGGCATTATTCCGATTTTGGCACCGCGAACTATGCGCAGAAATTT<br>CAGGGCCGCGTGACCATTACCGCGGATGAAAGCACCAGCACCGCGTAT<br>ATGGAAGTGAAGCAGCCTGCGCAGCGAAGATACCGCGGTGTATTATTGC<br>GCGCGCGTTGCCAACGCTGCGTATTTTAGGTCTGGCTTGGACTATTGG<br>GGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCAGC        | 92 |
| C40M59 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCAGC<br>AGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCGGCACCTTCAGCTCCTAC<br>TGGATTAGCTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCCAGGGCCTGGAATGGATG<br>GGCTACATTATTCCGATCAGTGGCACTGCCCCGTACGCGCAGAAATTT<br>CAGGGCCGCGTGACCATTACCGCTGATGAAAGCACCAGCACCGCGTAT<br>ATGGAAGTGAAGCAGCCTGCGCAGCGAAGATACCGCGGTGTATTATTGC<br>GCGCGCGAACCAGGCTACAGTAGTGGCCTGAGCGTTGACTACTTTGAT<br>TACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACAGTCTCGAGT | 93 |
| C40M58 | GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCGGGCGGC<br>AGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCAGCTAT<br>GCGATGAGCTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCCAAAGGCCTGGAATGGGTG<br>AGCGCGATCAGCGGCTCCGGTGGCTCCACATATTATGCGGATAGCGTG<br>AAAGGCCGCTTTACCATTTACGAGATAACAGCAAAAACACCCTGTAT<br>CTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGC<br>GCGCGCGGTCCAGCATACTATCGTTTTTGATTATTGGGGCCAGGGC<br>ACCCTGGTGACAGTCTCGAGT                   | 94 |
| C40M56 | GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCGGGCGGC<br>AGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCAGCTAT                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 95 |

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|        | GCGATGAGCTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGTG<br>AGCGCGATCAGCGGCTCCGGTGGCTCCACATATTATGCGGATAGCGTG<br>AAAGGCCGCTTTACCATTTACGAGATAACAGCAAAAACACCCTGTAT<br>CTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGC<br>GCGCGCGGTCTGTTTATTCTCTGGTTTTTGA TACTGGGGCCAGGGC<br>ACCCTGGTGACAGTCTCGAGT                                                                                                                            |    |
| C40M55 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCAGC<br>AGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCGGCACCTTCAGCAGCTAT<br>GCGATTAGCTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCCAGGGCCTGGAATGGATG<br>GGCGGCATTATTCCGATTTTTGGCACCGCTAACTACGCGCAGAAATTT<br>CAGGGCCGCGTGACCATTACCGCTGATGAAAGCACCAGCACC GCGTAT<br>ATGGA ACTGAGCAGCCTGCGCAGCGAAGATACCGCGGTGTATTATTGC<br>GCGCGCGATGGTTATCGGCGGTATGGCATCGGTCGTTACGGTTTCGAT<br>TATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACAGTCTCGAGT | 96 |
| C40M51 | GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCGGGCGGC<br>AGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCAGCTAT<br>GCGATGAGCTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGTG<br>AGCGCGATCAGCGGCTCCGGTGGCTCCACATATTATGCGGATAGCGTG<br>AAAGGCCGCTTTACCATTTACGAGATAACAGCAAAAACACCCTGTAT<br>CTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGC<br>GCGCGCGGCCAGTTTATTCTAGCGTTTTTCGACTATTGGGGCCAGGGC<br>ACCCTGGTGACAGTCTCGAGT                   | 97 |
| C40M18 | GAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGAGGACTGGTGCAGCCTGGCGGC<br>AGCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTAC<br>GCTATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTG<br>TCCATCATCAACAACAACGTGGGCCGGACCTACTACGCCGACAGCGTG<br>AAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTAC<br>CTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGT<br>GCCAAAGAGGGCGGCGATTACTACTACTACGGCATGGACGTGTGGGGC<br>CAGGGCACCAACGTGACAGTGTCTATCT          | 98 |
| C40M17 | GAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGAGGACTGGTGCAGCCTGGCGGC<br>AGCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTAC<br>GCTATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCCCTGGCAGAGGACTCGAGTGGGTG<br>TCCACCATCAACAACAGCGGCGGAGGCACCTACTACGCCGACAGCGTG<br>AAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTAC                                                                                                                                                  | 99 |

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |     |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|         | CTGCACATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGT<br>GCCAAAGAGGGCGGCAAGTACTACTACTATGCCATGGACGTGTGGGGC<br>CAGGGCACCACCGTGACAGTGTTCATCT                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |
| C40M12  | GAGGTGCAGCTGGTGGGAATCTGGCGGAGGACTGGTGCAGCCTGGCGGC<br>AGCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCGGCAGCTAC<br>GCTATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTG<br>TCCGTGATCAGCGACAGCGGCGGCAGAACCTACTACGCCGACAGCGTG<br>AAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACTACAGCAAGAACACCCTGTAC<br>CTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGT<br>GCCAAAGAGGGCGGCGATTACTACTACTACGGCATGGACGTGTGGGGC<br>CAGGGCACCACCGTGACAGTGTTCATCT | 100 |
| C40M9   | CAGCTCCAGCTGCAGGAATCTGGCCCTGGCCTGGTCAAGCCCAGCGAG<br>ATCCTGAGCCTGACCTGTACCGTGTCCGGCGGCAGCATCAGCAGCAGC<br>TCTTACTACTGGGGCTGGATCCGGCAGCCTCCCGGCAAGGGACTGGAA<br>TGGATCGGCAACATCTACTACCGGGGCGACACCTACTACAGCCCCAGC<br>CTGAAGTCCAGAGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAACCAGTTC<br>TCCCTGAAGCTGAACAGCGTGACAGCCGCCGACACCGCCGTGTACTAC<br>TGCGCCAAGGGCTTCAGATTGATTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTC<br>ACCGTGTTCATCT                  | 101 |
| C40M102 | GAGGTGCAGCTGGTGGGAATCTGGCGGAGGACTGGTGCAGCCTGGCGGC<br>AGCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTAC<br>GCTATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTG<br>TCCATCATCAACAACAACGTGGGCGGACCTACTACGCCGACAGCGTG<br>AAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTAC<br>CTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGT<br>GCCAAAGAGGGCGGCGATTACTACTACTACGGCATGGACGTGTGGGGC<br>CAGGGCACCACCGTGACAGTGTTCATCT   | 98  |
| C40M103 | GAGGTGCAGCTGGTGGGAATCTGGCGGAGGACTGGTGCAGCCTGGCGGC<br>AGCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTAC<br>GCTATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTG<br>TCCATCATCAACAACAACGTGGGCGGACCTACTACGCCGACAGCGTG<br>AAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTAC<br>CTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGT<br>GCCAAAGAGGGCGGCGATTACTACTACTACGGCATGGACGTGTGGGGC<br>CAGGGCACCACCGTGACAGTGTTCATCT   | 98  |

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |     |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| C40M104 | GAGGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGCGGAGGACTGGTGCAGCCTGGCGGC<br>AGCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTAC<br>GCTATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTG<br>TCCATCATCAACAACAACGTGGGCCGGACCTACTACGCCGACAGCGTG<br>AAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTAC<br>CTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGT<br>GCCAAGAGGGCGGCGATTACTACTACTACGGCATGGACGTGTGGGGC<br>CAGGGCACCAACCGTGACAGTGTCATCT | 98  |
| C40M105 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCCAGCGAG<br>ACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTGAGCGGCGGCAGCATCAGCAGCAGC<br>AGCTACTACTGGGGCTGGATCCGGCAGCCCCCGGCAAGGGCCTGGAG<br>TGGATCGGCAACATCTACTACCGGGGCGACACCTACTACAGCCCCAGC<br>CTGAAGAGCCGGGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAACCAGTTC<br>AGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCGACACCGCCGTGTACTAC<br>TGCGCCCGGGGCTTCCGGTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTG<br>ACCGTGAGCAGC                 | 102 |
| C40M121 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCCAGCGAG<br>ACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTGAGCGGCGGCAGCATCAGCAGCAGC<br>AGCTACTACTGGGGCTGGATCCGGCAGCCCCCGGCAAGGGCCTGGAG<br>TGGATCGGCAACATCTACTACCGGGGCGACACCTACTACAGCCCCAGC<br>CTGAAGAGCCGGGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAACCAGTTC<br>AGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCGACACCGCCGTGTACTAC<br>TGCGCCAAGGGCTTCCGGTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTG<br>ACCGTGAGCAGC                 | 103 |
| C40M126 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCCAGCGAG<br>ACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTGAGCGGCGGCAGCATCAGCAGCAGC<br>AGCTACTACTGGGGCTGGATCCGGCAGCCCCCGGCAAGGGCCTGGAG<br>TGGATCGGCAACATCTACTACCGGGGCGACACCTACTACAGCCCCAGC<br>CTGAAGAGCCGGGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAACCAGTTC<br>AGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCGACACCGCCGTGTACTAC<br>TGCGCCAAGGGCTTCCGGTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTG<br>ACCGTGAGCAGC                 | 103 |

Таблица 16

|     |        |                 |
|-----|--------|-----------------|
| mAb | ДНК VL | ДНК VL<br>с SEQ |
|-----|--------|-----------------|

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | ID NO: |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| C40M67 | GAAATTGTGCTGACCCAGAGCCCCGGGCACCCTGAGCCTGAGCCCGGGC<br>GAACGCGCGACCCTGAGCTGCCGCGCGAGCCAGAGCGTTAAAAATAGC<br>AGTCTGGCGTGGTATCAGCAGAAACCGGGCCAGGCGCCGCGCCTGCTG<br>ATTTATACTGCGAGCAGCCGCGCGACCGGCATTCCGGATCGCTTTAGC<br>GGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGACCATTAGCCGCCTGGAA<br>CCGGAAGATTTTGCGGTGTATTATTGCCAGCAGTCCTCCGCACCTCCG<br>TGGACTTTTGGCCAGGGCACCAAAGTGGAAATTAAA                   | 104    |
| C40M66 | GACATCGTGATGACCCAGAGCCCCGACAGCCTGGCCGTGAGCCTGGGC<br>GAGCGGGCCACCATCAACTGCAAGAGCAGCCAGAGCGTGCTGTACAGC<br>AGCAACAACAAGAACTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAG<br>CCCCCAAGCTGCTGATCTACTGGGCCAGCACCCGGGAGAGCGGCGTG<br>CCCGACCGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACC<br>ATCAGCAGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTGTACTACTGCCAGCAG<br>TACTACAGCACCCCCCTGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATC<br>AAG | 105    |
| C40M63 | GACATCGTGATGACCCAGAGCCCCGACAGCCTGGCCGTGAGCCTGGGC<br>GAGCGGGCCACCATCAACTGCAAGAGCAGCCAGAGCGTGCTGTACAGC<br>AGCAACAACAAGAACTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAG<br>CCCCCAAGCTGCTGATCTACTGGGCCAGCACCCGGGAGAGCGGCGTG<br>CCCGACCGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACC<br>ATCAGCAGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTGTACTACTGCCAGCAG<br>TACTACAGCACCCCCCTGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATC<br>AAG | 105    |
| C40M62 | GACATCGTGATGACCCAGAGCCCCGACAGCCTGGCCGTGAGCCTGGGC<br>GAGCGGGCCACCATCAACTGCAAGAGCAGCCAGAGCGTGCTGTACAGC<br>AGCAACAACAAGAACTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAG<br>CCCCCAAGCTGCTGATCTACTGGGCCAGCACCCGGGAGAGCGGCGTG<br>CCCGACCGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACC<br>ATCAGCAGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTGTACTACTGCCAGCAG<br>TACTACAGCACCCCCCTGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATC<br>AAG | 105    |
| C40M59 | GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGC<br>GACCGGGTGACCATCACCTGCCGGGCCAGCCAGAGCATCAGCAGCTAC<br>CTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCAAGCTGCTGATC                                                                                                                                                                                                                          | 106    |

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|        | TACGCCGCCAGCAGCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGCCGGTTCAGCGGC<br>AGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC<br>GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCTACAGCACCCCCCTG<br>ACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAG                                                                                                                                                              |     |
| C40M58 | GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGC<br>GACCGGGTGACCATCACCTGCCGGGGCCAGCCAGAGCATCAGCAGCTAC<br>CTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATC<br>TACGCCGCCAGCAGCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGCCGGTTCAGCGGC<br>AGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC<br>GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCTACAGCACCCCCCTG<br>ACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAG | 106 |
| C40M56 | GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGC<br>GACCGGGTGACCATCACCTGCCGGGGCCAGCCAGAGCATCAGCAGCTAC<br>CTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATC<br>TACGCCGCCAGCAGCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGCCGGTTCAGCGGC<br>AGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC<br>GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCTACAGCACCCCCCTG<br>ACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAG | 106 |
| C40M55 | GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGC<br>GACCGGGTGACCATCACCTGCCGGGGCCAGCCAGAGCATCAGCAGCTAC<br>CTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATC<br>TACGCCGCCAGCAGCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGCCGGTTCAGCGGC<br>AGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC<br>GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCTACAGCACCCCCCTG<br>ACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAG | 106 |
| C40M51 | GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGC<br>GACCGGGTGACCATCACCTGCCGGGGCCAGCCAGAGCATCAGCAGCTAC<br>CTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATC<br>TACGCCGCCAGCAGCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGCCGGTTCAGCGGC<br>AGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC<br>GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCTACAGCACCCCCCTG<br>ACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAG | 106 |
| C40M18 | TCCTACGAGCTGACCCAGCCTCCCTCCGTGTCTGTGTCTCCTGGCCAG<br>ACCGCCAGCATCACCTGTAGCGGCGACAAGCTGGGCGACAAATACGTG<br>TGCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGAGCCCCGTGGTGGTCATCTAC                                                                                                                                                                                                   | 107 |

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|         | CAGGACAGCAAGAGGCCAGCGGCATCCCCGAGAGATTCAGCGGCAGC<br>AACAGCGGCAATACCGCCACCCTGACCATCAGCGGCACCCAGGCCATG<br>GACGAGGCCTACTACTACTGCCAGGCTTGGGTGTCCAGCACCGTGCTG<br>TTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGCTG                                                                                                                                                                       |     |
| C40M17  | TCCTACGAGCTGACCCAGCCTCCCTCCGTGTCTGTGTCTCCTGGCCAG<br>ACCGCCAGCATCACCTGTAGCGGCGACAAGCTGGGCGATAAGTACGCC<br>TGCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGAGCCCCGTGCTGGTCATCTAC<br>CAGGACAGCAGAAGGCCAGCGGCATCCCCGAGAGATTCAGCGGCAGC<br>AACAGCGGCAATACCGCCACCCTGACCATCAGCGGCACCCAGGCCATG<br>GACGAGGCCGATTACTATTGTAGGCCTGGGCCAGCAGCACCGTGCTG<br>TTTGGCGGCGGAACAAAGCTGACCGTGCTG            | 108 |
| C40M12  | TCCTACGAGCTGACCCAGCCTCCCTCCGTGTCTGTGTCTCCTGGCCAG<br>ACCGCCAGCATCATCTGCAGCGGCGACAAGCTGGGCGACAAATACGTG<br>TGCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGAGCCCCGTGGTGGTCATCTAC<br>CACGACAACAAGAGGCCAGCGGCATCCCCGAGAGATTCAGCGGCAGC<br>AACAGCGGCAATACCGCCACCCTGACCATCAGCGGCACCCAGGCCATG<br>GACGAGGCCGACTACTACTGCCAGGTCTGGGACAGCAGCACCGTGCTG<br>TTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGCTG           | 109 |
| C40M9   | CAGTCTGCCCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCTCTCCTGGCCAG<br>AGCGTGACCATCAGCTGTACCGGCACCAGCTCCGACGTGGGCGGCTAC<br>AACTACGTGTCCTGGTATCAGCAGCACCCCGGCAAGGCCCTAAGCTG<br>ATGATCTACGAGGTGTCCAAGCGGCCAGCGGCGTGCCAGATAGATTC<br>AGCGGCAGCAAGAGCGGCAACACCGCCAGCCTGACAGTGTCTGGACTG<br>CAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTAGCAGCTACGCCGGCAGC<br>AACAACTGGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGCTG | 110 |
| C40M102 | AGCTACGAGCTGACCCAGCCCCCAGCGTGAGCGTGAGCCCCGGCCAG<br>ACCGCCAGCATCACCTGCAGCGGCGACAAGCTGGGCGACAAGTACGTG<br>TGCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGAGCCCCGTGCTGGTGATCTAC<br>CAGGACAGCAAGCGGCCAGCGGCATCCCCGAGCGGTTAGCGGCAGC<br>AACAGCGGCAACACCGCCACCCTGACCATCAGCGGCACCCAGGCCATG<br>GACGAGGCCGACTACTACTGCCAGGCCTGGGTGAGCAGCACCGTGCTG<br>TTCGGCGGCGGCACCAAGCTGACCGTGCTG             | 111 |
| C40M103 | AGCTACGAGCTGACCCAGCCCCCAGCGTGAGCGTGAGCCCCGGCCAG<br>ACCGCCAGCATCACCTGCAGCGGCGACAAGCTGGGCGACAAGTACGTG<br>AGCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGAGCCCCGTGCTGGTGATCTAC                                                                                                                                                                                                         | 112 |



|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|         | CAGGACAGCAAGCGGCCCAGCGGCATCCCCGAGCGGTTTCAGCGGCAGC<br>AACAGCGGCAACACCGCCACCCTGACCATCAGCGGCACCCAGGCCATG<br>GACGAGGCCGACTACTACTGCCAGGCCTGGGTGAGCAGCACCGTGGTG<br>TTCGGCGGCGGCACCAAGCTGACCGTGCTG                                                                                                                                                                      |     |
| C40M104 | AGCTACGAGCTGACCCAGCCCCCAGCGTGAGCGTGAGCCCCGGCCAG<br>ACCGCCAGCATCACCTGCAGCGGCGACAAGCTGGGCGACAAGTACGTG<br>AGCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGAGCCCCGTGGTGGTGATCTAC<br>CAGGACAGCAAGCGGCCCAGCGGCATCCCCGAGCGGTTTCAGCGGCAGC<br>AACAGCGGCAACACCGCCACCCTGACCATCAGCGGCACCCAGGCCATG<br>GACGAGGCCCTACTACTACTGCCAGGCCTGGGTGAGCAGCACCGTGGTG<br>TTCGGCGGCGGCACCAAGCTGACCGTGCTG          | 113 |
| C40M105 | CAGTCTGCCCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCTCTCCTGGCCAG<br>AGCGTGACCATCAGCTGTACCGGCACCAGCTCCGACGTGGGCGGCTAC<br>AACTACGTGTCCTGGTATCAGCAGCACCCCGGCAAGGCCCTAAGCTG<br>ATGATCTACGAGGTGTCCAAGCGGCCCAGCGGCGTGCCAGATAGATTC<br>AGCGGCAGCAAGAGCGGCAACACCGCCAGCCTGACAGTGTCTGGACTG<br>CAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTAGCAGCTACGCCGGCAGC<br>AACAACTGGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGCTG | 110 |
| C40M121 | CAGTCTGCCCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCTCTCCTGGCCAG<br>AGCGTGACCATCAGCTGTACCGGCACCAGCTCCGACGTGGGCGGCTAC<br>AACTACGTGTCCTGGTATCAGCAGCACCCCGGCAAGGCCCTAAGCTG<br>ATGATCTACGAGGTGTCCAAGCGGCCCAGCGGCGTGCCAGATAGATTC<br>AGCGGCAGCAAGAGCGGCAACACCGCCAGCCTGACAGTGTCTGGACTG<br>CAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTAGCAGCTACGCCGGCAGC<br>AACAACTGGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGCTG | 110 |
| C40M126 | CAGTCTGCCCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCTCTCCTGGCCAG<br>AGCGTGACCATCAGCTGTACCGGCACCAGCTCCGACGTGGGCGGCTAC<br>AACTACGTGTCCTGGTATCAGCAGCACCCCGGCAAGGCCCTAAGCTG<br>ATGATCTACGAGGTGTCCAAGCGGCCCAGCGGCGTGCCAGATAGATTC<br>AGCGGCAGCAAGAGCGGCAACACCGCCAGCCTGACAGTGTCTGGACTG<br>CAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTAGCAGCTACGCCGGCAGC<br>AACAACTGGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGCTG | 110 |

Таблица 17

|     |                 |                      |
|-----|-----------------|----------------------|
| mAb | Аминокислота НС | SEQ ID NO<br>тяжелой |
|-----|-----------------|----------------------|

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | цепи: |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| C40M67 | EVQLLES GGG L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S D Y A M N W V R Q A P G K G L<br>E W V S G I K S G G S S K Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D<br>T A V Y Y C A K H V D F Y R A L D Y W G Q G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K<br>S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G<br>L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K K V E P K S C D K T<br>H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S H<br>E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W<br>L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M<br>T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S<br>F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K | 114   |
| C40M66 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAISWVRQAPGQGL<br>E W M G G I I P I F G T A N Y A Q K F Q G R V T I T A D E S T S T A Y M E L S S L R S E D<br>T A V Y Y C A R V R Y S A W Y R D S L D Y W G Q G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P<br>S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q<br>S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K K V E P K S C<br>D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D<br>V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H<br>Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R<br>E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S<br>D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P<br>G K                           | 115   |
| C40M63 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAISWVRQAPGQGL<br>E W M G G I I P I F G T A N Y A Q K F Q G R V T I T A D E S T S T A Y M E L S S L R S E D<br>T A V Y Y C A R V G H P A W W R D S L D Y W G Q G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P<br>S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q<br>S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K K V E P K S C<br>D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D<br>V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H<br>Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R<br>E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S<br>D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P<br>G K                           | 116   |
| C40M62 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAISWVRQAPGQGL<br>E W M G G I I P I F G T A N Y A Q K F Q G R V T I T A D E S T S T A Y M E L S S L R S E D                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 117   |

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |     |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|        | TAVYYCARVANAAYFRSGLDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK                                                                                            |     |
| C40M59 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYWISWVRQAPGQGLEWMGYIIPISGTARYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREPGYSSGLSVDYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 118 |
| C40M58 | EVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGPAYTIVFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK       | 119 |
| C40M56 | EVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGPVYSLVFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT                                                                                                                                                                                                                                      | 120 |

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|        | HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH<br>EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW<br>LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM<br>TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS<br>FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK                                                                                                                                                                                                                                                                |     |
| C40M55 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGL<br>EWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED<br>TAVYYCARDGYRRYGIGRYGFDYWGQGTLLTVVSSASTKGPSVFPL<br>APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV<br>LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK<br>SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV<br>VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV<br>LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP<br>SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL<br>DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSL<br>SPGK | 121 |
| C40M51 | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGL<br>EWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED<br>TAVYYCARGPVYSSVFDYWGQGTLLTVVSSASTKGPSVFPLAPSSK<br>STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG<br>LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT<br>HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH<br>EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW<br>LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM<br>TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS<br>FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK         | 122 |
| C40M18 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGL<br>EWVSIINNNVGRYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED<br>TAVYYCAKEGGDYGGMDVWGQGTTVTVVSSASTKGPSVFPLAPS<br>SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS<br>SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD<br>KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV<br>SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ<br>DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE<br>EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD                                                            | 123 |

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|         | GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG<br>K                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |
| C40M17  | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGRGL<br>EWVSTINNSGGGTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLHMNSLRAED<br>TAVYYCAKEGGKYYYYAMDVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPS<br>SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQS<br>SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD<br>KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV<br>SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ<br>DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE<br>EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSD<br>GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG<br>K | 124 |
| C40M12  | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYAMSWVRQAPGKGL<br>EWVSVISDSGGRTYYADSVKGRFTISR DYSKNTLYLQMNSLRAED<br>TAVYYCAKEGGDYYYYGMDVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPS<br>SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQS<br>SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD<br>KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV<br>SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ<br>DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE<br>EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSD<br>GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG<br>K | 125 |
| C40M9   | QLQLQESGPGLVKPSEILSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGK<br>GLEWIGNIYYRGDTYYSPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLNSVTAA<br>DTAVYYCAKGFRFDYWGGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS<br>GGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS<br>LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC<br>PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP<br>EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG<br>KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN<br>QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFL<br>YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK            | 126 |
| C40M102 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 123 |

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|         | EWVSIINNNGRITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED<br>TAVYYCAKEGGDYYYYGMDVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPS<br>SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQS<br>SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDDKKVEPKSCD<br>KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVDV<br>SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQ<br>DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE<br>EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSD<br>GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG<br>K                                                   |     |
| C40M103 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT FSSYAMSWVRQAPGKGL<br>EWVSIINNNGRITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED<br>TAVYYCAKEGGDYYYYGMDVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPS<br>SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQS<br>SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDDKKVEPKSCD<br>KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVDV<br>SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQ<br>DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE<br>EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSD<br>GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG<br>K | 123 |
| C40M104 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT FSSYAMSWVRQAPGKGL<br>EWVSIINNNGRITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED<br>TAVYYCAKEGGDYYYYGMDVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPS<br>SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQS<br>SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDDKKVEPKSCD<br>KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVDV<br>SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQ<br>DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE<br>EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSD<br>GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG<br>K | 123 |
| C40M105 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGS ISSSSYYGWIRQPPGK<br>GLEWIGNIYYRGDTYYSPSLKSRVTISVD TSKNQFSLKLSSVTAA<br>DTAVYYCARGFRFDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 127 |

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|         | GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS<br>LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHC<br>PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDP<br>EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG<br>KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN<br>QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL<br>YSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK                                                                                                                                                     |     |
| C40M121 | QLQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYWGWIRQPPGK<br>GLEWIGNIYYRGDTYYSPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA<br>DTAVYYCAKGRFDYWGQGT LVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS<br>GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS<br>LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHC<br>PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDP<br>EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG<br>KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN<br>QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL<br>YSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 128 |
| C40M126 | QLQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYWGWIRQPPGK<br>GLEWIGNIYYRGDTYYSPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA<br>DTAVYYCAKGRFDYWGQGT LVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS<br>GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS<br>LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHC<br>PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVEHEDP<br>EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG<br>KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN<br>QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL<br>YSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 129 |

Таблица 18

| mAb    | ДНК HC                                                                                      | ДНК<br>тяжелой<br>цепи с<br>SEQ ID<br>NO: |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| C40M67 | GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCCTGGTGCAGCCGGGC<br>GGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGC | 140                                       |

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|        | <p>GACTATGCGATGAACTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTG<br/> GAATGGGTGAGCGGGATCAAGAGCGGCGGTAGCTCCAAATATTAT<br/> GCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGCGATAACAGC<br/> AAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGAT<br/> ACCGCGGTGTATTATTGCGCGAAACACGTTGACTTTTATAGGGCC<br/> TTGGACTATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCAGCGCC<br/> TCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAG<br/> AGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC<br/> TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTG<br/> ACCAGCGGCGTGACACACCTTCCCGGTGTCCTACAGTCCTCAGGA<br/> CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG<br/> GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAAC<br/> ACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAAC<br/> CACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCG<br/> TCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATC<br/> TCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGACGTGAGCCAC<br/> GAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG<br/> GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC<br/> ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG<br/> CTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTC<br/> CCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC<br/> CGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATG<br/> ACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT<br/> CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG<br/> AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC<br/> TTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG<br/> CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC<br/> AACCCTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA</p> |     |
| C40M66 | <p>CAGGTGCAGCTGGTGACAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGC<br/> AGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCGGCACCTTTAGC<br/> AGCTATGCGATTAGCTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCCAGGGCCTG<br/> GAATGGATGGGCGGCATTATTCCGATTTTGGCACCGCGAACTAT<br/> GCGCAGAAATTTAGGGCCGCGTGACCATTACCGCGGATGAAAGC<br/> ACCAGCACCGCGTATATGGAACCTGAGCAGCCTGCGCAGCGAAGAT<br/> ACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCGTTTCGGTATTCGGCGTGGTAT</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 141 |



|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|        | AGGGACTCTTTGGACTATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACAGTC<br>TCGAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCC<br>TCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTG<br>GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAAGTCA<br>GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG<br>TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC<br>AGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAG<br>CCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGT<br>GACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTG<br>GGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCC AAAACCCAAGGACACC<br>CTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAC<br>GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAC<br>GGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG<br>TACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC<br>CAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC<br>AAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA<br>GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG<br>GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA<br>GGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG<br>CAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCC<br>GACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGC<br>AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG<br>GCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCG<br>GGTAAA |     |
| C40M63 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGC<br>AGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCGGCACCTTTAGC<br>AGCTATGCGATTAGCTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCCAGGGCCTG<br>GAATGGATGGGCGGCATTATTCCGATTTTTGGCACCGCGAACTAT<br>GCGCAGAAATTTAGGGCCGCGTGACCATTACCGCGGATGAAAGC<br>ACCAGCACCGCGTATATGGAAGTGAAGCAGCCTGCGCAGCGAAGAT<br>ACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCGTAGGCCATCCGGCTTGGTGG<br>CGTGATTTCGTTGGACTATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTG<br>AGCAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCC<br>TCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTG<br>GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAAGTCA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 142 |

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |     |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|        | GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG<br>TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC<br>AGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAG<br>CCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGT<br>GACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTG<br>GGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACC<br>CTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC<br>GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAC<br>GGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG<br>TACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC<br>CAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC<br>AAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAAA<br>GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG<br>GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA<br>GGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG<br>CAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCC<br>GACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGC<br>AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG<br>GCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCG<br>GGTAAA |     |
| C40M62 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGC<br>AGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCGGCACCTTTAGC<br>AGCTATGCGATTAGCTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCCAGGGCCTG<br>GAATGGATGGGCGGCATTATTCCGATTTTTGGCACCGCGAACTAT<br>GCGCAGAAATTTAGGGCCGCGTGACCATTACCGCGGATGAAAGC<br>ACCAGCACCGCGTATATGGAACCTGAGCAGCCTGCGCAGCGAAGAT<br>ACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCGTTGCCAACGCTGCGTATTTT<br>AGGTCTGGCTTGGACTATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTG<br>AGCAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCC<br>TCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTG<br>GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACCTCA<br>GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG<br>TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC<br>AGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAG<br>CCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGT                                                                                                                                                                                                           | 143 |

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |     |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|        | GACAAAACCTCACACATGCCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTG<br>GGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACC<br>CTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAC<br>GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAC<br>GGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG<br>TACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC<br>CAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC<br>AAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA<br>GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG<br>GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA<br>GGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG<br>CAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCC<br>GACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGC<br>AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG<br>GCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCG<br>GGTAAA                                                                                                                                                                                              |     |
| C40M59 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGC<br>AGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCGGCACCTTCAGC<br>TCCTACTGGATTAGCTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCCAGGGCCTG<br>GAATGGATGGGCTACATTATTCCGATCAGTGGCACTGCCCCGTAC<br>GCGCAGAAATTTTCAGGGCCGCGTGACCATTACCGCTGATGAAAGC<br>ACCAGCACCGCGTATATGGAACCTGAGCAGCCTGCGCAGCGAAGAT<br>ACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGGAACCAGGCTACAGTAGTGGC<br>CTGAGCGTTGACTACTTTGATTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTG<br>ACAGTCTCGAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTG<br>GCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGC<br>TGCCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTG<br>AACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTC<br>CTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTG<br>CCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT<br>CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCCAAA<br>TCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCCCACCGTGCCCAGCACCTGAA<br>CTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAACCCAAG<br>GACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTG<br>GTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC | 144 |

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|        | <p>GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG<br/> GAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTC<br/> CTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC<br/> TCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA<br/> GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA<br/> TCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTG<br/> GTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC<br/> AATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG<br/> GACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGAC<br/> AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATG<br/> CATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTG<br/> TCTCCGGGTAAA</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |
| C40M58 | <p>GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCGGGC<br/> GGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGC<br/> AGCTATGCGATGAGCTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTG<br/> GAATGGGTGAGCGCGATCAGCGGCTCCGGTGGCTCCACATATTAT<br/> GCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTTACGAGATAACAGC<br/> AAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGAT<br/> ACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCGGTCCAGCATACACTATCGTT<br/> TTTGATTATTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACAGTCTCGAGTGCC<br/> TCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAG<br/> AGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC<br/> TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTG<br/> ACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA<br/> CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG<br/> GGCACCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAAC<br/> ACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAAC<br/> CACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCG<br/> TCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCTCATGATC<br/> TCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC<br/> GAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG<br/> GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC<br/> ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG<br/> CTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTC<br/> CCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCC</p> | 145 |

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|        | CGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATG<br>ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT<br>CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG<br>AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC<br>TTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG<br>CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC<br>AACCCTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |
| C40M56 | GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCGGGC<br>GGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGC<br>AGCTATGCGATGAGCTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTG<br>GAATGGGTGAGCGGATCAGCGGCTCCGGTGGCTCCACATATTAT<br>GCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTTCACGAGATAACAGC<br>AAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGAT<br>ACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCGGTCTGTTTATTCTCTGGTT<br>TTTGACTACTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACAGTCTCGAGTGCC<br>TCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAG<br>AGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC<br>TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTG<br>ACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA<br>CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG<br>GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAAGCCCAGCAAC<br>ACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAAC<br>CACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCG<br>TCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATC<br>TCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC<br>GAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG<br>GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC<br>ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG<br>CTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTC<br>CCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC<br>CGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATG<br>ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT<br>CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG<br>AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC<br>TTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG | 146 |

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|        | CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC<br>AACCACCTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |
| C40M55 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGC<br>AGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCGGCACCTTCAGC<br>AGCTATGCGATTAGCTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCCAGGGCCTG<br>GAATGGATGGGCGGCATTATTCCGATTTTTGGCACCGCTAACTAC<br>GCGCAGAAATTTAGGGCCGCGTGACCATTACCGCTGATGAAAGC<br>ACCAGCACCGCGTATATGGAAGTGAAGCAGCCTGCGCAGCGAAGAT<br>ACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCGATGGTTATCGGCGGTATGGC<br>ATCGGTCGTTACGGTTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACCTTGGTG<br>ACAGTCTCGAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTG<br>GCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGC<br>TGCTTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTG<br>AACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTC<br>CTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTG<br>CCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT<br>CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCAAA<br>TCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAA<br>CTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAG<br>GACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTG<br>GTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC<br>GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG<br>GAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTACCGTC<br>CTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC<br>TCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA<br>GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA<br>TCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTG<br>GTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC<br>AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG<br>GACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGAC<br>AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATG<br>CATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTG<br>TCTCCGGGTAAA | 147 |
| C40M51 | GAAGTGCAGCTGCTGGAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCGGGC<br>GGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 148 |

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|        | AGCTATGCGATGAGCTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTG<br>GAATGGGTGAGCGCGATCAGCGGCTCCGGTGGCTCCACATATTAT<br>GCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTTACAGAGATAACAGC<br>AAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGAT<br>ACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCGGCCAGTTTATTCTAGCGTT<br>TTCGACTATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACAGTCTCGAGTGCC<br>TCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAG<br>AGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC<br>TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTG<br>ACCAGCGGCGTGACACACCTTCCCGGTGTCCTACAGTCCTCAGGA<br>CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG<br>GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAAC<br>ACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAAC<br>CACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCG<br>TCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATC<br>TCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC<br>GAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG<br>GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC<br>ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG<br>CTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTC<br>CCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC<br>CGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATG<br>ACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT<br>CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG<br>AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC<br>TTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG<br>CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC<br>AACCCTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA |     |
| C40M18 | GAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGAGGACTGGTGCAGCCTGGC<br>GGCAGCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGC<br>AGCTACGCTATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAGGGACTG<br>GAATGGGTGTCCATCATCAACAACAACGTGGGCCGGACCTACTAC<br>GCCGACAGCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGC<br>AAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGAC<br>ACCGCCGTGTACTATTGTGCCAAAGAGGGCGGCGATTACTACTAC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 149 |

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|        | <p> TACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACAGTGTCA<br/> TCTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCC<br/> TCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTC<br/> AAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGC<br/> GCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC<br/> TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC<br/> AGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCC<br/> AGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCCAAATCTTGTGAC<br/> AAAACTCACACATGCCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGG<br/> GGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCC AAAACCCAAGGACACCCTC<br/> ATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTG<br/> AGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC<br/> GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC<br/> AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG<br/> GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAA<br/> GCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGG<br/> CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAG<br/> GAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC<br/> TTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG<br/> CCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC<br/> GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG<br/> TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT<br/> CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT<br/> AAA </p> |     |
| C40M17 | <p> GAGGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGCGGAGGACTGGTGCAGCCTGGC<br/> GGCAGCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGC<br/> AGCTACGCTATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAGAGGACTC<br/> GAGTGGGTGTCCACCATCAACAACAGCGGCGGAGGCACCTACTAC<br/> GCCGACAGCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGC<br/> AAGAACACCCTGTACCTGCACATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGAC<br/> ACCGCCGTGTACTATTGTGCCAAAGAGGGCGGCAAGTACTACTAC<br/> TATGCCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACAGTGTCA<br/> TCTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCC<br/> TCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTC<br/> AAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGC </p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 150 |



|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|        | GCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC<br>TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC<br>AGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCC<br>AGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCCAAATCTTGTGAC<br>AAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGG<br>GGACCGTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCCTC<br>ATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTG<br>AGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC<br>GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC<br>AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG<br>GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAA<br>GCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGG<br>CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAG<br>GAGATGACCAAGAACCAGGTACGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC<br>TTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG<br>CCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC<br>GGCTCCTTCTTCCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG<br>TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT<br>CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT<br>AAA |     |
| C40M12 | GAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGAGGACTGGTGCAGCCTGGC<br>GGCAGCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCGGC<br>AGCTACGCTATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAGGGACTG<br>GAATGGGTGTCCGTGATCAGCGACAGCGGCGGCAGAACCTACTAC<br>GCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACTACAGC<br>AAGAACACCCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGAC<br>ACCGCCGTGTACTATTGTGCCAAAGAGGGCGGCGATTACTACTAC<br>TACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCAACCGTGACAGTGTCA<br>TCTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCC<br>TCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTC<br>AAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAATCAGGC<br>GCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC<br>TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC<br>AGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCC<br>AGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCCAAATCTTGTGAC                                                                                                                                                                                                             | 151 |

|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |     |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|       | AAAACTCACACATGCCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGG<br>GGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTC<br>ATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTG<br>AGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC<br>GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC<br>AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG<br>GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAA<br>GCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGG<br>CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAG<br>GAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC<br>TTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG<br>CCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC<br>GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG<br>TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT<br>CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT<br>AAA                                                                                                                                                                                                 |     |
| C40M9 | CAGCTCCAGCTGCAGGAATCTGGCCCTGGCCTGGTCAAGCCCAGC<br>GAGATCCTGAGCCTGACCTGTACCGTGTCCGGCGGCAGCATCAGC<br>AGCAGCTCTTACTACTGGGGCTGGATCCGGCAGCCTCCCGGCAAG<br>GGACTGGAATGGATCGGCAACATCTACTACCGGGGCGACACCTAC<br>TACAGCCCCAGCCTGAAGTCCAGAGTGACCATCAGCGTGGACACC<br>AGCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAACAGCGTGACAGCCGCC<br>GACACCGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGGCTTCAGATTCGATTAC<br>TGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTGTGATCTGCCTCCACCAAG<br>GGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCT<br>GGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCC<br>GAACCGGTGACGGTGTGCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC<br>GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCC<br>CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAG<br>ACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG<br>GACAAGAAAGTTGAGCCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGC<br>CCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTC<br>CTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC<br>CCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCT<br>GAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAAT | 152 |

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |     |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|         | GCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT<br>GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC<br>AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCC<br>ATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCA<br>CAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAAC<br>CAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGAC<br>ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTAC<br>AAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTC<br>TACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAC<br>GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTAC<br>ACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |     |
| C40M102 | GAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGAGGACTGGTGCAGCCTGGC<br>GGCAGCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGC<br>AGCTACGCTATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAGGGACTG<br>GAATGGGTGTCCATCATCAACAACAACGTGGGCCGGACCTACTAC<br>GCCGACAGCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGC<br>AAGAACACCCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGAC<br>ACCGCCGTGTACTATTGTGCCAAAGAGGGCGGCGATTACTACTAC<br>TACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCAACCGTGACAGTGTCA<br>TCTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCC<br>TCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTC<br>AAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACCTCAGGC<br>GCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC<br>TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC<br>AGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCC<br>AGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCCAAATCTTGTGAC<br>AAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGG<br>GGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCC AAAACCCAAGGACACCCTC<br>ATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTG<br>AGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC<br>GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC<br>AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG<br>GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAA<br>GCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGG<br>CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAG | 149 |

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|         | GAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC<br>TTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG<br>CCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC<br>GGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG<br>TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT<br>CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT<br>AAA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |
| C40M103 | GAGGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGCGGAGGACTGGTGCAGCCTGGC<br>GGCAGCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGC<br>AGCTACGCTATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAGGGACTG<br>GAATGGGTGTCCATCATCAACAACAACGTGGGCCGGACCTACTAC<br>GCCGACAGCGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGACAACAGC<br>AAGAACACCCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGAC<br>ACCGCCGTGTACTATTGTGCCAAAGAGGGCGGCGATTACTACTAC<br>TACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCAACCGTGACAGTGTCA<br>TCTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCC<br>TCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTC<br>AAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAATCAGGC<br>GCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC<br>TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC<br>AGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCC<br>AGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGAC<br>AAAATCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGG<br>GGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCC AAAACCCAAGGACACCCTC<br>ATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTG<br>AGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC<br>GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC<br>AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG<br>GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAA<br>GCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGG<br>CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAG<br>GAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC<br>TTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG<br>CCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC<br>GGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG | 149 |

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |     |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|         | TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT<br>CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT<br>AAA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |     |
| C40M104 | GAGGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGCGGAGGACTGGTGCAGCCTGGC<br>GGCAGCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGC<br>AGCTACGCTATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAGGGACTG<br>GAATGGGTGTCCATCATCAACAACAACGTGGGCCGGACCTACTAC<br>GCCGACAGCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGC<br>AAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGAC<br>ACCGCCGTGTACTATTGTGCCAAAGAGGGCGGCGATTACTACTAC<br>TACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCAACCGTGACAGTGTCA<br>TCTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCC<br>TCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTC<br>AAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGC<br>GCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC<br>TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC<br>AGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCC<br>AGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGAC<br>AAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGG<br>GGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTC<br>ATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTG<br>AGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC<br>GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC<br>AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG<br>GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAA<br>GCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGG<br>CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAG<br>GAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC<br>TTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG<br>CCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC<br>GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG<br>TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT<br>CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT<br>AAA | 149 |
| C40M105 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCCAGC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 153 |

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|         | GAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTGAGCGGCGGCAGCATCAGC<br>AGCAGCAGCTACTACTGGGGCTGGATCCGGCAGCCCCCGGCAAG<br>GGCCTGGAGTGGATCGGCAACATCTACTACCGGGGCGACACCTAC<br>TACAGCCCCAGCCTGAAGAGCCGGGTGACCATCAGCGTGGACACC<br>AGCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCC<br>GACACCGCCGTGTACTACTGCGCCCCGGGGCTTCCGGTTCGACTAC<br>TGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCAGCGCCTCCACCAAG<br>GGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCT<br>GGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCC<br>GAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC<br>GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCC<br>CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAG<br>ACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG<br>GACAAGAAAGTTGAGCCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGC<br>CCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTC<br>CTCTTCCCCCCCCAAAACCCAAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC<br>CCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCT<br>GAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAAT<br>GCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT<br>GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC<br>AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCC<br>ATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCA<br>CAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAAC<br>CAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGAC<br>ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTAC<br>AAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTC<br>TACAGCAAGCTCACCGTGACAAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAC<br>GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTAC<br>ACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA |     |
| C40M121 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCCAGC<br>GAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTGAGCGGCGGCAGCATCAGC<br>AGCAGCAGCTACTACTGGGGCTGGATCCGGCAGCCCCCGGCAAG<br>GGCCTGGAGTGGATCGGCAACATCTACTACCGGGGCGACACCTAC<br>TACAGCCCCAGCCTGAAGAGCCGGGTGACCATCAGCGTGGACACC<br>AGCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 154 |

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|         | <p>GACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAGGGCTTCCGGTTCGACTAC<br/> TGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCAGCGCCTCCACCAAG<br/> GGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCT<br/> GGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCC<br/> GAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC<br/> GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCC<br/> CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAG<br/> ACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG<br/> GACAAGAAAGTTGAGCCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGC<br/> CCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTC<br/> CTCTTCCCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC<br/> CCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCT<br/> GAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAAT<br/> GCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT<br/> GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC<br/> AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCC<br/> ATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCA<br/> CAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAAC<br/> CAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGAC<br/> ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTAC<br/> AAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTC<br/> TACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAC<br/> GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTAC<br/> ACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA</p> |     |
| C40M126 | <p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCCAGC<br/> GAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTGAGCGGCGGCAGCATCAGC<br/> AGCAGCAGCTACTACTGGGGCTGGATCCGGCAGCCCCCGGCAAG<br/> GGCCTGGAGTGGATCGGCAACATCTACTACCGGGGCGACACCTAC<br/> TACAGCCCCAGCCTGAAGAGCCGGGTGACCATCAGCGTGGACACC<br/> AGCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCC<br/> GACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAGGGCTTCCGGTTCGACTAC<br/> TGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCAGCGCCTCCACCAAG<br/> GGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCT<br/> GGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCC<br/> GAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 155 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCC<br>CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAG<br>ACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG<br>GACAAGAAAGTTGAGCCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGC<br>CCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTC<br>CTCTTCCCCCCCCAAAACCCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACC<br>CCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGGAGCACGAAGACCCT<br>GAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAAT<br>GCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT<br>GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC<br>AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCC<br>ATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCA<br>CAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAAC<br>CAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGAC<br>ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTAC<br>AAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTC<br>TACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAC<br>GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTAC<br>ACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

Таблица 19

| mAb    | Аминокислота LC                                                                                                                                                                                                                           | SEQ ID NO<br>легкой<br>цепи: |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| C40M67 | EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVKNSSLAWYQQKPGQA<br>PRLLIYTASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYY<br>CQQSSAPPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS<br>VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL<br>SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC    | 130                          |
| C40M66 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQ<br>KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAED<br>VAVYYCQYYSTPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK<br>SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK<br>STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | 131                          |
| C40M63 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQ<br>KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAED                                                                                                                                               | 131                          |



|        |                                                                                                                                                                                                                                 |     |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|        | VAVYYCQQYYSTPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDESTYSLSSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC                                                                                         |     |
| C40M62 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDESTYSLSSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | 131 |
| C40M59 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDESTYSLSSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC      | 132 |
| C40M58 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDESTYSLSSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC      | 132 |
| C40M56 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDESTYSLSSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC      | 132 |
| C40M55 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDESTYSLSSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC      | 132 |
| C40M51 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDESTYSLSSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC      | 132 |
| C40M18 | SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYVCWYQQKPGQSPVVVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEAYYYCQ                                                                                                                                        | 133 |

|         |                                                                                                                                                                                                                                           |     |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|         | AWVSSTVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATL<br>VCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASS<br>YLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS                                                                                                     |     |
| C40M17  | SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYACWYQQKPGQSPV<br>LVIYQDSRRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQ<br>AWASSTVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATL<br>VCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASS<br>YLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS     | 134 |
| C40M12  | SYELTQPPSVSVSPGQTASIIICSGDKLGDKYVCWYQQKPGQSPV<br>VVIYHDNKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQ<br>VWDSSTVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATL<br>VCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASS<br>YLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS    | 135 |
| C40M9   | QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGK<br>APKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADY<br>YCSSYAGSNNLVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQAN<br>KATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKY<br>AASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS | 136 |
| C40M102 | SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYVCWYQQKPGQSPV<br>LVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQ<br>AWVSSTVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATL<br>VCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASS<br>YLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS     | 137 |
| C40M103 | SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYVSWYQQKPGQSPV<br>LVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQ<br>AWVSSTVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATL<br>VCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASS<br>YLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS     | 138 |
| C40M104 | SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYVSWYQQKPGQSPV<br>VVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEAYYYCQ<br>AWVSSTVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATL<br>VCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASS<br>YLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS     | 139 |
| C40M105 | QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGK<br>APKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADY                                                                                                                                              | 136 |

|         |                                                                                                                                                                                                                                         |     |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|         | YCSSYAGSNNLVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQAN<br>KATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKY<br>AASSYLSTLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS                                                                                                |     |
| C40M121 | QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGK<br>APKLMIEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADY<br>YCSSYAGSNNLVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQAN<br>KATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKY<br>AASSYLSTLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS | 136 |
| C40M126 | QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGK<br>APKLMIEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADY<br>YCSSYAGSNNLVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQAN<br>KATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKY<br>AASSYLSTLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS | 136 |

Таблица 20

| mAb    | ДНК LC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | ДНК<br>легкой<br>цепи с<br>SEQ ID<br>NO: |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| C40M67 | GAAATTGTGCTGACCCAGAGCCCCGGGCACCCTGAGCCTGAGCCCG<br>GGCGAACGCGCGACCCTGAGCTGCCGCGGAGCCAGAGCGTTAAA<br>AATAGCAGTCTGGCGTGGTATCAGCAGAAACCGGGCCAGGCGCCG<br>CGCCTGCTGATTTATACTGCGAGCAGCCGCGGACCGGCATTCCG<br>GATCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGACC<br>ATTAGCCGCCTGGAACCGGAAGATTTTGCGGTGTATTATTGCCAG<br>CAGTCCTCCGCACCTCCGTGGACTTTTGGCCAGGGCACCAAAGTG<br>GAAATTAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCG<br>CCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGC<br>CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAG<br>GTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA<br>GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTG<br>ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC<br>GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTC<br>AACAGGGGAGAGTGT | 156                                      |
| C40M66 | GACATCGTGATGACCCAGAGCCCCGACAGCCTGGCCGTGAGCCTG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 157                                      |

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|        | GGCGAGCGGGCCACCATCAACTGCAAGAGCAGCCAGAGCGTGCTG<br>TACAGCAGCAACAACAAGAACTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAG<br>CCCGGCCAGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTGGGCCAGCACCCGG<br>GAGAGCGGCGTGCCCGACCGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACC<br>GACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCC<br>GTGTACTACTGCCAGCAGTACTACAGCACCCCCCTGACCTTCGGC<br>CAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAGCGGACCGTGGCCGCCCCCAGC<br>GTGTTTCATCTTCCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGAACC<br>GCAAGCGTGCTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCC<br>AAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGC<br>CAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC<br>CTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCAC<br>AAGGTGTACGCTTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAGCAGCCCC<br>GTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC                                                  |     |
| C40M63 | GACATCGTGATGACCCAGAGCCCCGACAGCCTGGCCGTGAGCCTG<br>GGCGAGCGGGCCACCATCAACTGCAAGAGCAGCCAGAGCGTGCTG<br>TACAGCAGCAACAACAAGAACTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAG<br>CCCGGCCAGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTGGGCCAGCACCCGG<br>GAGAGCGGCGTGCCCGACCGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACC<br>GACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCC<br>GTGTACTACTGCCAGCAGTACTACAGCACCCCCCTGACCTTCGGC<br>CAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAGCGGACCGTGGCCGCCCCCAGC<br>GTGTTTCATCTTCCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGAACC<br>GCAAGCGTGCTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCC<br>AAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGC<br>CAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC<br>CTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCAC<br>AAGGTGTACGCTTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAGCAGCCCC<br>GTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC | 157 |
| C40M62 | GACATCGTGATGACCCAGAGCCCCGACAGCCTGGCCGTGAGCCTG<br>GGCGAGCGGGCCACCATCAACTGCAAGAGCAGCCAGAGCGTGCTG<br>TACAGCAGCAACAACAAGAACTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAG<br>CCCGGCCAGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTGGGCCAGCACCCGG<br>GAGAGCGGCGTGCCCGACCGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACC<br>GACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 157 |

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |     |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|        | GTGTACTACTGCCAGCAGTACTACAGCACCCCCCTGACCTTCGGC<br>CAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAGCGGACCGTGGCCGCCCCCAGC<br>GTGTTTCATCTTCCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGAACC<br>GCAAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCC<br>AAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGC<br>CAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC<br>CTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCAC<br>AAGGTGTACGCTTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAGCAGCCCC<br>GTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC                                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |
| C40M59 | GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTG<br>GGCGACCGGGTGACCATCACCTGCCGGGCCAGCCAGAGCATCAGC<br>AGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAG<br>CTGCTGATCTACGCCGCCAGCAGCCTGCAGAGCGGCGTGCCAGC<br>CGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATC<br>AGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAG<br>AGCTACAGCACCCCCCTGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAG<br>ATCAAGCGGACCGTGGCCGCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCC<br>AGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGAACCGCAAGCGTGGTGTGCCTG<br>CTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTG<br>GACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAG<br>CAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACC<br>CTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCTTGCGAG<br>GTGACCCACCAGGGCCTGAGCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC<br>CGGGGCGAGTGC | 158 |
| C40M58 | GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTG<br>GGCGACCGGGTGACCATCACCTGCCGGGCCAGCCAGAGCATCAGC<br>AGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAG<br>CTGCTGATCTACGCCGCCAGCAGCCTGCAGAGCGGCGTGCCAGC<br>CGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATC<br>AGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAG<br>AGCTACAGCACCCCCCTGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAG<br>ATCAAGCGGACCGTGGCCGCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCC<br>AGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGAACCGCAAGCGTGGTGTGCCTG<br>CTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTG<br>GACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAG                                                                                                                                                                     | 158 |

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |     |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|        | CAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACC<br>CTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCTTGCGAG<br>GTGACCCACCAGGGCCTGAGCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC<br>CGGGGCGAGTGC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |
| C40M56 | GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTG<br>GGCGACCGGGTGACCATCACCTGCCGGGCCAGCCAGAGCATCAGC<br>AGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAG<br>CTGCTGATCTACGCCGCCAGCAGCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC<br>CGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATC<br>AGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAG<br>AGCTACAGCACCCCCCTGACCTTCGGCCAGGGCACCAGGTGGAG<br>ATCAAGCGGACCGTGGCCGCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCC<br>AGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGAACCGCAAGCGTGGTGTGCCTG<br>CTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTG<br>GACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAG<br>CAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACC<br>CTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCTTGCGAG<br>GTGACCCACCAGGGCCTGAGCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC<br>CGGGGCGAGTGC | 158 |
| C40M55 | GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTG<br>GGCGACCGGGTGACCATCACCTGCCGGGCCAGCCAGAGCATCAGC<br>AGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAG<br>CTGCTGATCTACGCCGCCAGCAGCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC<br>CGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATC<br>AGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAG<br>AGCTACAGCACCCCCCTGACCTTCGGCCAGGGCACCAGGTGGAG<br>ATCAAGCGGACCGTGGCCGCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCC<br>AGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGAACCGCAAGCGTGGTGTGCCTG<br>CTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTG<br>GACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAG<br>CAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACC<br>CTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCTTGCGAG<br>GTGACCCACCAGGGCCTGAGCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC<br>CGGGGCGAGTGC | 158 |
| C40M51 | GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 158 |

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|        | GGCGACCGGGTGACCATCACCTGCCGGGCCAGCCAGAGCATCAGC<br>AGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAG<br>CTGCTGATCTACGCCGCCAGCAGCCTGCAGAGCGGCGTGCCAGC<br>CGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATC<br>AGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAG<br>AGCTACAGCACCCCCCTGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAG<br>ATCAAGCGGACCGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCC<br>AGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGAACCGCAAGCGTGGTGTGCCTG<br>CTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTG<br>GACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAG<br>CAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACC<br>CTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCTTGCGAG<br>GTGACCCACCAGGGCCTGAGCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC<br>CGGGGCGAGTGC                                          |     |
| C40M18 | TCCTACGAGCTGACCCAGCCTCCCTCCGTGTCTGTGTCTCCTGGC<br>CAGACCGCCAGCATCACCTGTAGCGGCGACAAGCTGGGCGACAAA<br>TACGTGTGCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGAGCCCCGTGGTG<br>GTCATCTACCAGGACAGCAAGAGGCCCAGCGGCATCCCCGAGAGA<br>TTCAGCGGCAGCAACAGCGGCAATACCGCCACCCTGACCATCAGC<br>GGCACCCAGGCCATGGACGAGGCCTACTACTACTGCCAGGCTTGG<br>GTGTCCAGCACCGTGGTGTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTG<br>CTGGGTCAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCACTCTGTTCCCGCCC<br>TCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTC<br>ATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCC<br>GATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCC<br>AAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTG<br>ACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTC<br>ACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAA<br>TGTTCA | 159 |
| C40M17 | TCCTACGAGCTGACCCAGCCTCCCTCCGTGTCTGTGTCTCCTGGC<br>CAGACCGCCAGCATCACCTGTAGCGGCGACAAGCTGGGCGATAAG<br>TACGCCTGCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGAGCCCCGTGCTG<br>GTCATCTACCAGGACAGCAGAAGGCCCAGCGGCATCCCCGAGAGA<br>TTCAGCGGCAGCAACAGCGGCAATACCGCCACCCTGACCATCAGC<br>GGCACCCAGGCCATGGACGAGGCCGATTACTATTGTCAGGCCTGG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 160 |

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |     |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|        | GCCAGCAGCACCGTGGTGTGTTGGCGGCGGAACAAAGCTGACCGTG<br>CTGGGTCAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCACTCTGTTCCCGCCC<br>TCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTC<br>ATAAGTGA CT TCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCC<br>GATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCC<br>AAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTG<br>ACGCCTGAGCAGTGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTC<br>ACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAA<br>TGTTCA                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |
| C40M12 | TCCTACGAGCTGACCCAGCCTCCCTCCGTGTCTGTGTCTCCTGGC<br>CAGACCGCCAGCATCATCTGCAGCGGCGACAAGCTGGGCGACAAA<br>TACGTGTGCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGAGCCCCGTGGTG<br>GTCATCTACCACGACAACAAGAGGCCAGCGGCATCCCCGAGAGA<br>TTCAGCGGCAGCAACAGCGGCAATACCGCCACCCTGACCATCAGC<br>GGCACCCAGGCCATGGACGAGGCCGACTACTACTGCCAGGTCTGG<br>GACAGCAGCACCGTGGTGTGTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTG<br>CTGGGTCAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCACTCTGTTCCCGCCC<br>TCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTC<br>ATAAGTGA CT TCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCC<br>GATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCC<br>AAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTG<br>ACGCCTGAGCAGTGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTC<br>ACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAA<br>TGTTCA | 161 |
| C40M9  | CAGTCTGCCCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCTCTCCTGGC<br>CAGAGCGTGACCATCAGCTGTACCGGCACCAGTCCGACGTGGGC<br>GGCTACA ACTACGTGTCCTGGTATCAGCAGCACCCCGGCAAGGCC<br>CCTAAGCTGATGATCTACGAGGTGTCCAAGCGGCCAGCGGCGTG<br>CCAGATAGATTCAGCGGCAGCAAGAGCGGCAACACCGCCAGCCTG<br>ACAGTGTCTGGACTGCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGT<br>AGCAGCTACGCCGGCAGCAACAACCTGGTGTTCGGCGGAGGCACC<br>AAGCTGACCGTGCTGGGTCAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCACT<br>CTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACA<br>CTGGTGTGTCTCATAAGTGA CT TCTACCCGGGAGCCGTGACAGTG<br>GCCTGGAAGGCCGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACC                                                                                                                                                               | 162 |



|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|         | ACCACACCCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGC<br>TATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTAC<br>AGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTG<br>GCCCCCTACAGAATGTTCA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |
| C40M102 | AGCTACGAGCTGACCCAGCCCCCAGCGTGAGCGTGAGCCCCGGC<br>CAGACCGCCAGCATCACCTGCAGCGGCGACAAGCTGGGCGACAAG<br>TACGTGTGCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGAGCCCCGTGCTG<br>GTGATCTACCAGGACAGCAAGCGGCCCAGCGGCATCCCCGAGCGG<br>TTCAGCGGCAGCAACAGCGGCAACACCGCCACCCTGACCATCAGC<br>GGCAGCCAGGCCATGGACGAGGCCGACTACTACTGCCAGGCCTGG<br>GTGAGCAGCACCGTGGTGTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGACCGTG<br>CTGGGTCAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCACCTCTGTTCCCGCCC<br>TCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTC<br>ATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCC<br>GATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCC<br>AAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTG<br>ACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTC<br>ACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAA<br>TGTTCA | 163 |
| C40M103 | AGCTACGAGCTGACCCAGCCCCCAGCGTGAGCGTGAGCCCCGGC<br>CAGACCGCCAGCATCACCTGCAGCGGCGACAAGCTGGGCGACAAG<br>TACGTGAGCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGAGCCCCGTGCTG<br>GTGATCTACCAGGACAGCAAGCGGCCCAGCGGCATCCCCGAGCGG<br>TTCAGCGGCAGCAACAGCGGCAACACCGCCACCCTGACCATCAGC<br>GGCAGCCAGGCCATGGACGAGGCCGACTACTACTGCCAGGCCTGG<br>GTGAGCAGCACCGTGGTGTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGACCGTG<br>CTGGGTCAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCACCTCTGTTCCCGCCC<br>TCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTC<br>ATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCC<br>GATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCC<br>AAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTG<br>ACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTC<br>ACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAA<br>TGTTCA | 164 |
| C40M104 | AGCTACGAGCTGACCCAGCCCCCAGCGTGAGCGTGAGCCCCGGC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 165 |

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |     |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|         | <p> CAGACCGCCAGCATCACCTGCAGCGGCGACAAGCTGGGCGACAAG<br/> TACGTGAGCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGAGCCCCGTGGTG<br/> GTGATCTACCAGGACAGCAAGCGGCCCAGCGGCATCCCCGAGCGG<br/> TTCAGCGGCAGCAACAGCGGCAACACCGCCACCCTGACCATCAGC<br/> GGCACCCAGGCCATGGACGAGGCCTACTACTACTGCCAGGCCTGG<br/> GTGAGCAGCACCGTGGTGTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGACCGTG<br/> CTGGGTGAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCACTCTGTTCCCGCCC<br/> TCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTC<br/> ATAAGTGA CT TCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCC<br/> GATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCC<br/> AAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTG<br/> ACGCCTGAGCAGTGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTC<br/> ACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAA<br/> TGTTCA </p>                                                               |     |
| C40M105 | <p> CAGTCTGCCCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCTCTCCTGGC<br/> CAGAGCGTGACCATCAGCTGTACCGGCACCAGTCCGACGTGGGC<br/> GGCTACA ACTACGTGTCCTGGTATCAGCAGCACCCCGGCAAGGCC<br/> CCTAAGCTGATGATCTACGAGGTGTCCAAGCGGCCCAGCGGCGTG<br/> CCAGATAGATTCAGCGGCAGCAAGAGCGGCAACACCGCCAGCCTG<br/> ACAGTGTCTGGACTGCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGT<br/> AGCAGCTACGCCGGCAGCAACAACCTGGTGTTCGGCGGAGGCACC<br/> AAGCTGACCGTGCTGGGTGAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCACT<br/> CTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACA<br/> CTGGTGTGTCTCATAAGTGA CT TCTACCCGGGAGCCGTGACAGTG<br/> GCCTGGAAGGCCGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACC<br/> ACCACACCCTCCAAACAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGC<br/> TATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGAAGTCCCACAGAAGCTAC<br/> AGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTG<br/> GCCCCCTACAGAATGTTCA </p> | 162 |
| C40M121 | <p> CAGTCTGCCCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCTCTCCTGGC<br/> CAGAGCGTGACCATCAGCTGTACCGGCACCAGTCCGACGTGGGC<br/> GGCTACA ACTACGTGTCCTGGTATCAGCAGCACCCCGGCAAGGCC<br/> CCTAAGCTGATGATCTACGAGGTGTCCAAGCGGCCCAGCGGCGTG<br/> CCAGATAGATTCAGCGGCAGCAAGAGCGGCAACACCGCCAGCCTG<br/> ACAGTGTCTGGACTGCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGT </p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 162 |

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|         | AGCAGCTACGCCGGCAGCAACAACCTGGTGTTCGGCGGAGGCACC<br>AAGCTGACCGTGCTGGGTGAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCACT<br>CTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACA<br>CTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTG<br>GCCTGGAAGGCCGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACC<br>ACCACACCCCTCCAAACAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGC<br>TATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTAC<br>AGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTG<br>GCCCCCTACAGAATGTTCA                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |
| C40M126 | CAGTCTGCCCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCTCTCCTGGC<br>CAGAGCGTGACCATCAGCTGTACCGGCACCAGTCCGACGTGGGC<br>GGCTACAACCTACGTGTCTTGGTATCAGCAGCACCCCGGCAAGGCC<br>CCTAAGCTGATGATCTACGAGGTGTCCAAGCGGCCAGCGGCGTG<br>CCAGATAGATTGAGCGGCAGCAAGAGCGGCAACACCGCCAGCCTG<br>ACAGTGTCTGGACTGCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGT<br>AGCAGCTACGCCGGCAGCAACAACCTGGTGTTCGGCGGAGGCACC<br>AAGCTGACCGTGCTGGGTGAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCACT<br>CTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACA<br>CTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTG<br>GCCTGGAAGGCCGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACC<br>ACCACACCCCTCCAAACAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGC<br>TATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTAC<br>AGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTG<br>GCCCCCTACAGAATGTTCA | 162 |

Для идентификации потенциальных рисков иммуногенности каркасы антител сравнивали с ближайшими последовательностями генов зародышевой линии. VH и/или VL mAb C40M18, C40M17, C40M12 и C40M9 имели мутации по сравнению с ближайшими последовательностями зародышевой линии. В **таблице 20** показаны каркасы антител и число мутаций.

**Таблица 21**

| mAb    | Ближайший каркас тяжелой цепи | Число мутаций в VH | Ближайший каркас легкой цепи | Число мутаций в VL |
|--------|-------------------------------|--------------------|------------------------------|--------------------|
| C40M67 | IGHV3-23*03                   | 0                  | IGKV3-20*01                  | Н/Д                |

|         |             |   |             |   |
|---------|-------------|---|-------------|---|
| C40M66  | IGHV1-69*01 | 0 | IGKV4-1*01  | 0 |
| C40M63  | IGHV1-69*01 | 0 | IGKV4-1*01  | 0 |
| C40M62  | IGHV1-69*01 | 0 | IGKV4-1*01  | 0 |
| C40M59  | IGHV1-69*01 | 0 | IGKV1-39*01 | 0 |
| C40M58  | IGHV3-23*01 | 0 | IGKV1-39*01 | 0 |
| C40M56  | IGHV3-23*01 | 0 | IGKV1-39*01 | 0 |
| C40M55  | IGHV1-69*01 | 0 | IGKV1-39*01 | 0 |
| C40M51  | IGHV3-23*01 | 0 | IGKV1-39*01 | 0 |
| C40M18  | IGHV3-23*04 | 0 | IGLV3-1*01  | 3 |
| C40M17  | IGHV3-23*04 | 2 | IGLV3-1*01  | 0 |
| C40M12  | IGHV3-23*04 | 1 | IGLV3-1*01  | 2 |
| C40M9   | IGHV4-39*01 | 3 | IGLV2-8*01  | 0 |
| C40M102 | IGHV3-23*04 | 0 | IGLV3-1*01  | 1 |
| C40M103 | IGHV3-23*04 | 0 | IGLV3-1*01  | 0 |
| C40M104 | IGHV3-23*04 | 0 | IGLV3-1*01  | 2 |
| C40M105 | IGHV4-39*01 | 0 | IGLV2-8*01  | 0 |
| C40M121 | IGHV4-39*01 | 1 | IGLV2-8*01  | 0 |

**Последовательности каркаса:**

IGHV3-23\*03 (SEQ ID NO: 79)

>IGHV3-23\*03

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSVIYSGGSSTY  
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK

IGHV1-69\*01 (SEQ ID NO: 80)

>IGHV1-69\*01

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTAN  
YAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCAR

IGHV3-23\*01 (SEQ ID NO: 81)

>IGHV3-23\*01

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTY  
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK

IGHV3-23\*04 (SEQ ID NO: 82)

>IGHV3-23\*04

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTY  
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK

IGHV4-39\*01 (SEQ ID NO: 73)

>IGHV4-39\*01

QLQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGST  
YYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR

IGKV3-20\*01 (SEQ ID NO: 74)

EIVLTQSPGTLTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI  
PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP

IGKV4-1\*01 (SEQ ID NO: 84)

>IGKV4-1\*01

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWAST  
RESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQYYSTP

IGKV1-39\*01 (SEQ ID NO: 85)

>IGKV1-39\*01

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVP  
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTP

IGLV3-1\*01 (SEQ ID NO: 86)

IGLV3-1\*01

SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYACWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPE  
RFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCAWDSST

IGLV2-8\*01 (SEQ ID NO: 87)

>IGLV2-8\*01

QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSKRPSG  
VPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDVAVYYCQSSYAGSNNF

#### **Пример 6. Оптимизация агонистических антител к CD40**

VH C40M9 (C40H43; SEQ ID NO: 60) в каркасной области имела три аминокислоты, которые отличались от ближайшей последовательности зародышевой линии человека IGHV4-39 (**SEQ ID NO: 73**). Выравнивание остатков 1-98 C40H43 в сравнении с IGHV4-39 показано на **Фиг. 3**.

IGHV4-39 с **SEQ ID NO: 73**:

QLQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGST  
YYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR

Варианты C40H43 были созданы с целью получения мутаций в положениях, отличных от последовательностей зародышевой линии, индивидуально или в комбинации. Полученные в результате VH-цепи комбинировали с родительской VL-цепью BCML12, и полученные в результате антитела исследовали на связывание и проводили

функциональные анализы.

VL C40M18 (C40L64; SEQ ID NO: 66) в каркасной области имела две аминокислоты, которые отличались от ближайшей последовательности зародышевой линии человека IGLV3-1 (SEQ ID NO: 86). Выравнивание VL C40M18 в сравнении с IGLV3-1 показано на **фиг. 4**.

#### IGLV3-1 (SEQ ID NO: 86)

SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYACWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPE  
RFGSGNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSST

Варианты C40L64 были созданы с целью получения мутаций в положениях, отличных от последовательностей зародышевой линии, индивидуально или в комбинации. Кроме того, произошла мутация остатка цистеина в CDR1 C40L64. Полученные в результате варианты VL-цепи комбинировали с исходной VH-цепью C40H48 и полученные в результате антитела исследовали на связывание и проводили функциональные анализы.

Созданные варианты антител показаны в **таблице 22**. Антитела C40M103 и C40M104 с цепью C40L64 с мутировавшим цистеином LCDR1 имеют последовательность LCDR1 SGDKLGDKYVS (**SEQ ID NO: 31**), а другие CDR являются такими, как в исходных VH и VL. Все созданные варианты антител были клонированы как IgG1.

**Таблица 22**

| mAb                           | VH     | VH с SEQ ID NO: | Число замен VH * | VL     | VHL с SEQ ID NO: | Число замен VL * |
|-------------------------------|--------|-----------------|------------------|--------|------------------|------------------|
| C40M102                       | C40H48 | 57              | 0                | C40L70 | 70               | 2                |
| C40M103                       | C40H48 | 57              | 0                | C40L69 | 71               | 3                |
| C40M104                       | C40H48 | 57              | 0                | C40L68 | 72               | 1                |
| C40M105                       | C40H52 | 61              | 3                | BCML12 | 69               | 0                |
| C40M121                       | C40H53 | 62              | 2                | BCML12 | 69               | 0                |
| * по сравнению с родительским |        |                 |                  |        |                  |                  |

Полученные в результате антитела исследовали на их связывание с CD40 и проводили функциональные анализы для оценки влияния (при наличии) выполненных замен. В **таблице 23** показаны значения EC<sub>50</sub> для связывания mAb с CD40 на В-клетках, ДК или на клетках HEK-Blue™ CD40L. mAb C40M102, C40M103 и C40M104

сохранили способность связывания, сопоставимую с таковой у родительского антитела С40М18. Антитело С40М105 имело сниженное связывание по сравнению с исходным антителом С40М9.

**Таблица 23**

| Антитело                                | EC <sub>50</sub> (мкг/мл) |                   |             |
|-----------------------------------------|---------------------------|-------------------|-------------|
|                                         | HEK-Blue™ CD40L           | В-клетки человека | ДК человека |
| С40М102                                 | 0,1621                    | 0,15930           | 0,4379      |
| С40М103                                 | 0,1122                    | 0,07502           | 0,1430      |
| С40М104                                 | 0,1775                    | 0,10960           | 0,2526      |
| С40М105                                 | 2,1610                    | 6,64800           | 5,7650      |
| С40М9                                   | 0,1433                    | 0,06091           | 0,1522      |
| С40М18                                  | 0,1499                    | 0,11000           | 0,2674      |
| С40М9*                                  | 0,6146                    | 0,01910           | 0,04620     |
| С49М121*                                | 0,464                     | 0,02283           | 0,05720     |
| * Результаты из отдельных экспериментов |                           |                   |             |

Антитела исследовали на агонистическую активность в клетках HEK-Blue™ CD40L и в первичных В-клетках. В **таблице 24** показаны значения EC<sub>50</sub>, полученные при анализе выбранных антител. Антитела С40М102, С40М103 и С40М104 имели аналогичную эффективность активации В-клеток по сравнению с родительским mAb С40М18. Антитело С40М105 имело сниженную активность по сравнению с родительским антителом С40М9.

**Таблица 24**

| Антитело                                | Анализ EC <sub>50</sub> (мкг/мл) |                      |                          |
|-----------------------------------------|----------------------------------|----------------------|--------------------------|
|                                         | HEK-Blue™ CD40L                  | ДК человека (HLA-DR) | В-клетки человека (CD83) |
| С40М102                                 | 0,07515                          | 0,3667               | 0,02388                  |
| С40М103                                 | 0,002742                         | 0,3875               | 0,004790                 |
| С40М104                                 | 0,03078                          | 0,1655               | 0,01671                  |
| С40М105                                 | 0,01733                          | 2,972                | 0,002819                 |
| С40М9                                   | 0,01376                          | 0,1178               | 0,0007661                |
| С40М18                                  | 0,06962                          | 0,1662               | 0,02262                  |
| С40М9*                                  | 0,006210                         | 0,01671              | 0,0001452                |
| С40М121*                                | 0,006332                         | 0,01852              | 0,0003343                |
| * Результаты из отдельных экспериментов |                                  |                      |                          |

**Пример 7. Агонистические антитела к CD40 связываются с**

### высокой аффинностью с CD40 человека

Измерения аффинности с использованием поверхностного плазмонного резонанса (SPR) выполняли с помощью системы ProteOn XPR36 (BioRad). Биосенсорную поверхность готовили путем связывания антитела к Fc человеческого IgG (Jackson кат. № 109-005-098) с модифицированным слоем альгинатного полимера поверхностью чипа GLC (BioRad, кат. № 176-5011) с использованием инструкций производителя по проведению химической реакции аминного сочетания. Было иммобилизовано приблизительно 5000 RU (отвечающих единиц) mAb. Кинетические эксперименты выполняли при 25 °C в подвижном буферном растворе (DPBS+0,01% полисорбат P20+100 мкг/мл BSA). Для проведения кинетических экспериментов иммобилизовали 200 RU mAb с последующим введением аналитов (CD40 человека или яванского макака) в 5 концентрациях (в 4-кратном серийном разведении). Фазу ассоциации отслеживали в течение 3 минут при 50 мкл/мин, с последующим 15-минутным пропуском потока буферного раствора (фаза диссоциации). Поверхность чипа регенерировали двумя 18-секундными импульсами 100 mM H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (Sigma, кат. № 7961) при 100 мкл/мин.

Полученные данные обрабатывали с использованием программного обеспечения ProteOn Manager. Сначала корректировали данные по отношению к фону, используя промежуточные участки. Впоследствии для данных выполняли двойное вычитание эталона, используя ввод буферного раствора вместо ввода аналитов. Кинетический анализ данных выполняли, используя модель связывания Ленгмюра 1: 1. Результат для каждого mAb регистрировали в формате Ka (скорость ассоциации), Kd (скорость диссоциации) и KD (равновесная константа диссоциации).

Краткий обзор кинетических показателей аффинности для выбранных mAb к CD40 в отношении связывания с CD40 человека показано в **таблице 25**. Параметры, указанные в этой таблице, для всех образцов были получены из модели связывания Ленгмюра 1: 1. Аффинность,  $KD=kd/ka$ .

**Таблица 25**

| Антитело | ka (1/Мс) | kd (1/с) | K <sub>D</sub> (М) |
|----------|-----------|----------|--------------------|
|----------|-----------|----------|--------------------|



|              |                         |                         |                         |
|--------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| C40M9 (n=5)  | 7,27(1,83)E+05          | 2,85(0,97)E-03          | 4,09(1,51)E-09          |
| C40M12       | 1,30E+06                | 1,76E-04                | 1,36E-10                |
| C40M17       | 2,74E+06                | 8,06E-05                | 2,94E-11                |
| C40M18       | 1,07E+06                | 1,62E-04                | 1,51E-10                |
| C40M51       | 7,40E+05                | 8,78E-04                | 1,19E-09                |
| C40M55 (n=2) | 9,44(8,68-<br>10,2)E+05 | 2,03(1,88-2,17)<br>E-03 | 2,15(2,12-<br>2,17)E-09 |
| C40M56       | 7,77E+05                | 1,01E-03                | 1,30E-09                |
| C40M58       | 4,17E+05                | 7,14E-04                | 1,71E-09                |
| C40M59       | 1,18E+05                | 1,06E-03                | 9,00E-09                |
| C40M62       | 1,89E+05                | 2,47E-03                | 1,31E-08                |
| C40M63       | 5,28E+05                | 6,41E-04                | 1,21E-09                |
| C40M66       | 3,78E+05                | 1,16E-03                | 3,05E-09                |
| C40M67       | 1,63E+05                | 3,10E-04                | 1,91E-09                |

C40M9 n=5 повторных экспериментов, значения перечислены в виде среднего показателя и (стандартного отклонения)

C40M55 n=2 повторных эксперимента, значения перечислены в виде среднего показателя и (диапазона)

2 образца (C40M9, C40M55) недостаточно соответствовали модели связывания 1: 1.

Сводные данные кинетики аффинности для выбранных mAb к CD40 в отношении связывания с **CD40 яванского макака** показано в **таблице 26**. Параметры, указанные в этой таблице, для всех образцов были получены из модели связывания Ленгмюра 1: 1. Аффинность,  $KD=kd/ka$ .

**Таблица 26**

| Антитело    | $k_a$ (1/Мс)   | $k_d$ (1/с)    | $K_D$ (М)      |
|-------------|----------------|----------------|----------------|
| C40M9 (n=3) | 9,01(1,02)E+05 | 1,26(0,07)E-03 | 1,42(0,24)E-09 |
| C40M12      | 1,81E+06       | 4,41E-04       | 2,43E-10       |
| C40M17      | 4,27E+06       | 1,57E-04       | 3,68E-11       |
| C40M18      | 1,32E+06       | 9,41E-05       | 7,12E-11       |
| C40M51      | 4,19E+05       | 9,49E-04       | 2,27E-09       |
| C40M55      | 8,31E+05       | 2,15E-03       | 2,59E-09       |
| C40M56      | 8,06E+05       | 6,47E-04       | 8,03E-10       |
| C40M58      | 4,53E+05       | 7,23E-04       | 1,60E-09       |

|        |          |          |          |
|--------|----------|----------|----------|
| C40M59 | 1,44E+05 | 9,95E-04 | 6,92E-09 |
| C40M62 | 3,43E+05 | 9,08E-04 | 2,64E-09 |
| C40M63 | 7,46E+05 | 3,07E-04 | 4,12E-10 |
| C40M66 | 3,52E+05 | 5,77E-04 | 1,64E-09 |
| C40M67 | 1,84E+05 | 3,41E-04 | 1,85E-09 |

C40M9 n=3 повторных эксперимента, значения перечислены в виде среднего показателя и (стандартного отклонения)

4 образца (C40M55, C40M56, C40M62, C40M63) недостаточно соответствовали модели связывания 1: 1.

#### **Пример 8. Конструирование Fc агонистических антител к CD40**

Для создания mAb C40M126A в C40M121 вводили мутацию S267E. По результатам оценки индуцированной поверхностной экспрессии HLA-DR на дендритных клетках (Фиг. 6) был показан усиленный агонизм антитела C40M126, независимый от перекрестного сшивания.

#### **Пример 9. Кристаллическая структура C40M126 в комплексе с человеческим CD40**

##### **Способы**

Меченный His-меткой внеклеточный домен (ECD) человеческого CD40 был экспрессирован в инфицированных бакуловирусом клетках насекомых Hi5 и очищен с помощью аффинной и гель-фильтрационной хроматографии в Genscript (г. Пискатауэй, штат Нью Джерси, США). Меченный His-меткой Fab-фрагмент mAb C40M126 был экспрессирован в клетках насекомых HEK293 Expi и очищен с помощью аффинной и гель-фильтрационной хроматографии. Комплекс антитело-антиген получали путем смешивания компонентов в молярном соотношении 1: 1,2 с избытком Fab и инкубировали в течение ночи при 4 °C. Белок концентрировали до 12 мг/мл в 20 mM HEPES pH 7,5, 100 mM NaCl и кристаллизовали методом паровой диффузии из раствора, содержащего 1,6 M сульфата аммония, 5% ПЭГ 400, 0,1 M HEPES, pH 7,5. Один кристалл был перенесен в маточный раствор с добавлением 24% глицерина, заморожен в жидком азоте и использован для получения данных рентгеновской дифракции. Структуру определяли с разрешением 3,0 Å.

##### **Результаты**

C40M126 связывает CD40 на сайте, расположенном дистально

относительно клеточной поверхности (фиг. 5). Эпитоп является конформационным и включает в себя непрерывный отрезок аминокислотных остатков 46–64, который образует бета-шпильку, и еще два остатка 75–76 из соседней петли (нумерация остатков в соответствии с SEQ ID NO: 75). Остатки антител, вовлеченные в связывание с CD40, включают в себя 9 остатков из легкой цепи и 11 остатков из тяжелой цепи (фиг. 6). В связывание вовлечены все шесть CDR. Интерфейс антитело-антиген является протяженным и охватывает участок почти 900 Å<sup>2</sup> в каждой молекуле.

C40M126 представляет собой вариант C40M9, который по сравнению с C40M9 имеет две мутации в каркасной области тяжелой цепи, I17T и N85S. Эти два остатка ориентированы наружу от сайта связывания mAb и не влияют на характеристики связывания антитела. Следовательно, ожидают, что C40M9 будет связываться с теми же эпитопами, что и C40M126.

Поэтому все выводы, относящиеся к эпитопу и механизму действия, сохраняются и для C40B8.

CD40 яванского макака на 95% идентичен человеческому CD40 в ECD и отличается от человеческого CD40 только в одном положении внутри эпитопа. CD40 игрунки имеет больше аминокислотных отличий по сравнению с CD40 человека, 4 из которых находятся в пределах эпитопа. Все различия находятся на периферии эпитопа и, вероятно, будут переноситься антителом, т. е. ожидают, что C40M9 является перекрестно-реагирующим с CD40 как яванского макака, так и игрунки.

Наложение структуры антитело-антиген на комплекс рецептор-лиганд, доступный из базы данных белков Protein Data Bank (регистрационный номер 3QD6), показывает, что эпитопы C40M126 и CD40L не перекрываются. Однако C40M126 и CD40L будут конкурировать за ту же молекулу CD40 из-за стерического эффекта, например, C40M126 будет блокировать взаимодействие CD40L-CD40.

#### **Пример 10. Фармакокинетическое исследование антител к CD40 у яванского макака**

##### **Материалы и способы**

Интактные яванские макаки в состоянии натошак в течение ночи (или по меньшей мере 8 часов) получали одну болюсную

внутривенную инъекцию антител к CD40: C40M9, C40M126 или контрольного антитела CP-870,893 в дозе 0,1 мг/кг, 10 мг/кг или 10 мг/кг. Благополучие животных, участвующих в исследовании, соответствовало Закону о защите прав животных Министерства сельского хозяйства США (USDA) (кодекс 9 федеральных правил (CFR), части 1, 2 и 3).

Для проведения биоаналитических исследований из бедренной артерии брали образцы крови объемом около 1 мл до введения дозы и через 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96 часов и 7, 14, 21 и 28 дней после введения дозы. Образцы оставляли для свертывания при температуре окружающей среды в течение по меньшей мере 15 минут, после чего их центрифугировали в условиях окружающей среды в течение 30 минут после взятия образцов в каждом интервале времени. Полученную сыворотку по возможности разделяли на три приблизительно одинаковых аликвоты и помещали в 96-луночные планшеты. Образцы хранили в замороженном состоянии при температуре от -60 до -90 °C.

#### *Результаты*

Самцам яванских макаков вводили одну внутривенную болюсную инъекцию C40M9, C40M126 или контрольного антитела CP-870,893 в дозе 0,1, 1,0 или 10 мг/кг. Как правило, при введении CP-870,893 наблюдали тенденцию к возникновению эффектов или наибольшую выраженность эффектов. Были получены следующие результаты.

- Снижение массы эритроцитов средней степени при введении дозы 10 мг/кг C40M9 и 1,0 и 10 мг/кг CP-870,893 с подтверждением соответствующего регенеративного ответа, о чем свидетельствует увеличение количества ретикулоцитов, ширина распределения эритроцитов (RDW), полихромазия и/или обнаружение в микроскопическом исследовании мазка крови содержащих ядро эритроцитов; уменьшение массы эритроцитов имело тенденцию к разрешению ко дням 21 и/или 28, в то время как регенеративный ответ обычно сохранялся.

- Преходящее уменьшение количества тромбоцитов от легкой до средней степени при введении дозы 0,1, 1,0, и 10 мг/кг

CP-870,893.

- Преходящее снижение концентрации альбумина средней степени, повышение концентрации глобулина средней степени и/или цитоплазматические изменения нейтрофилов при введении дозы 10 мг/кг СР-870,893, что указывает на наличие незначительного воспалительного стимула.

- Снижение концентрации фибриногена средней степени при введении дозы 10 мг/кг СР-870,893 на 14-28-й дни.

- Данные, свидетельствующие о преходящем изменении коагуляции при введении дозы 10 мг/кг СР-870,893 на основании незначительного продления частично активированного тромбопластинового времени (АРТТ) и протромбинового времени, которые, вероятно, не были биологически значимыми из-за небольшой величины изменения.

### **Гематология**

В образцах, взятых у самцов через 72 часа после введения дозы, на 7-й и/или 14-й день после введения 10 мг/кг С40М9 и 1,0 и 10 мг/кг СР-870,893, наблюдали снижение массы эритроцитов средней степени (до -29%; процентное изменение выражали как групповое среднее арифметическое значение по сравнению со средним арифметическим значением до исследования), которое имело большую величину, чем снижение массы эритроцитов (до -20%) в других экспериментальных группах. Снижение массы эритроцитов в других экспериментальных группах, как правило, имело сходную величину во всех группах; считали, что они, наиболее вероятно, большей частью связаны с процедурой и повторным взятием анализов для фармакокинетического исследования крови, хотя проведение окончательного сравнения было невозможным из-за отсутствия контрольных образцов для сравнения. Более значительное снижение массы эритроцитов при введении 10 мг/кг С40М9 и 1,0 и 10 мг/кг СР-870,893 наиболее вероятно связано с испытуемыми препаратами с одновременным влиянием самой процедуры. Снижение массы эритроцитов имело тенденцию к разрешению к 21-му и/или 28-му дням.

В образцах, взятых на 7-28-й дни, во всех группах наблюдали незначительное или выраженное увеличение количества ретикулоцитов (до +883%) по сравнению с показателем до

исследования, которое свидетельствовало о соответствующем регенеративном ответе на снижение массы эритроцитов. Также наблюдали сопутствующие увеличения ширины распределения эритроцитов (RDW; до +44%, что свидетельствует об увеличении вариабельности размера эритроцитов), а также увеличение полихромазии и/или обнаружение в микроскопическом исследовании мазка крови содержащих ядро эритроцитов при введении 1,0 и 10 мг/кг СР-870,893, что также свидетельствует о регенеративном ответе. Регенеративный ответ был наиболее выражен при введении дозы 10 мг/кг СР-870,893, что совпадает с наибольшим снижением наблюдаемой массы эритроцитов.

В образцах, взятых через 72 часа после введения дозы  $\geq 0,1$  мг/кг СР-870,893, а также в образцах, взятых на 7-й и 14-й день после введения дозы 10 мг/кг СР-870,893, наблюдалось преходящее уменьшение количества тромбоцитов от легкой до средней степени (до -81%) по сравнению с показателем до исследования, что считали связанным с действием СР-870,893. За этими уменьшениями следовало преходящее увеличение количества тромбоцитов в последующих взятых образцах, что свидетельствовало о соответствующем регенеративном ответе и, как правило, разрешалось в образцах, взятых на 28-й день. На Фиг. 8 показано количество тромбоцитов с течением времени у животных, которым вводили 10 мг/кг С40М9, С40М126 или контрольного антитела СР-870,893. У животных, которым вводили С40М9 или С40М126, не наблюдали преходящего уменьшения количества тромбоцитов.

Во взятых на 14-й день образцах у одного самца, которому вводили дозу 10 мг/кг СР-870,893, при микроскопическом исследовании мазка крови наблюдали цитоплазматическое изменение нейтрофилов. Это изменение указывает в большей степени на воспалительный стимул, поскольку связано со снижением концентрации альбумина и повышением концентрации глобулина.

В образцах, взятых у самцов через 72 часа после введения дозы и/или на 7-й день после введения  $\geq 0,1$  мг/кг СР-870,893 и 10 мг/кг С40М126, наблюдали преходящее уменьшение количества лимфоцитов от легкой до средней степени (до -46%) по сравнению с

показателем до исследования, которое обычно разрешалось в последующих взятых образцах. Эти изменения имели неопределенную связь с испытуемыми препаратами из-за по существу сходной величины во всех экспериментальных группах и отношения средних и индивидуальных значений к ожидаемым значениям для биологических и связанных с процедурами вариаций.

Все другие колебания в гематологических конечных точках считали незначимыми из-за их малой величины, спорадического характера, близости к введению дозы и/или отношению к ожидаемым значениям для биологических и связанных с процедурами вариаций.

### **Коагуляция**

В образцах, взятых на 7-й и 14-й день у самцов, которым вводили 10 мг/кг СР-870,893, наблюдали незначительные продления АРТТ (до +32%) и протромбинового времени (до +22%) по сравнению с показателем до исследования. Эти изменения были связаны с СР-870,893 и свидетельствовали об измененной коагуляции, хотя они и не являются биологически значимыми из-за небольшой величины изменений. В последующих взятых образцах они разрешались.

В образцах, взятых на 14, 21 и 28-й день у самцов, которым вводили 10 мг/кг СР-870,893, наблюдали незначительное снижение концентрации фибриногена (до -66%) по сравнению с показателем до исследования. Эти изменения были связаны с СР-870,893 и могли быть связаны с измененной коагуляцией. Другие колебания времени коагуляции (т. е. АРТТ и протромбинового времени) и концентрации фибриногена считали незначимыми из-за их малой величины, направления изменения и/или отношения к ожидаемым значениям.

### **Биохимическое исследование**

В образцах, взятых на 7, 14 и 21-й день у самцов, которым вводили 10 мг/кг СР-870,893, наблюдали снижение концентрации альбумина средней степени (до -30%) и повышение концентрации глобулина (до +33%) по сравнению с показателем до исследования. Эти изменения считали связанными с испытуемым препаратом и позволяли предположить наличие незначительного воспалительного стимула, поскольку были связаны с цитоплазматическими изменениями нейтрофилов у одного из двух животных (см. раздел «Гематология»). Эти изменения имели тенденцию к разрешению в

образцах, взятых на 28-й день. Снижение концентрации альбумина от минимальной до легкой степени (до -16%) обычно наблюдали во всех взятых образцах в других экспериментальных группах, хотя в образцах, взятых на 21-й и/или 28-й день, это снижение обычно возвращалось к показателям до исследования. Эти снижения концентраций считали наиболее вероятно связанными с процедурой, поскольку они были связаны со снижением массы эритроцитов (см. раздел «Гематология»). Снижение концентрации альбумина по существу сопровождалось снижением концентрации кальция, поскольку альбумин является основным переносчиком кальция в крови, а также сопутствующим снижением концентрации общего белка и/или соотношения альбумина и глобулина. Результаты, коррелирующие с этими изменениями, среди других конечных точек исследования отсутствовали.

В образцах, взятых у самцов через 72 часа и/или на 7-й день после введения дозы во всех экспериментальных группах, кроме группы, которой вводили 1,0 мг/кг С40М126, наблюдали повышение концентрации аспартатаминотрансферазы (АСТ; до +529%) и/или аланинаминотрансферазы (АЛТ; до +374%) от легкой до средней степени по сравнению с показателем до исследования, которое обычно разрешалось в последующих взятых образцах и наиболее вероятно указывало на незначительное повреждение мышц. Из-за отсутствия модели соответствия ответа дозе, переходящего характера и отсутствия коррелирующих результатов среди других конечных точек исследования считали, что эти изменения наиболее вероятно связаны с процедурой, возможно связаны с повторной венепункцией.

Все другие колебания в биохимических конечных точках считались незначимыми из-за их малой величины, спорадического характера, близости к введению дозы и/или отношения к ожидаемым значениям.

Данные о токсичности, полученные в этом исследовании переносимости у яванского макака, показывают, что С40М9 и С40М126 индуцируют меньшее истощение тромбоцитов и более низкие уровни выброса цитокинов по сравнению с контрольным антителом, предположительно из-за активации АПК, обусловленной



агонистической активностью антитела к CD40. Взятые вместе, С40М9 и С40М126 могут вызывать меньшую токсичность, связанную с активностью CD40, при одновременном поддержании надежной активации АПК, как показано при активации ДК *in vitro*.

# ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Janssen Biotech, Inc.  
 Fransson, Johan  
 Kim, Paul  
 Quigley, Michael  
 Smith, Andressa  
 Teplyakov, Alexey  
 Zhou, Hong

<120> Агонистические антитела, специфически связывающие CD40, и способы их применения

<130> JBI5069WOPCT

<140> Переуступка прав  
 <141> 2016-09-30

<150> 62/234812  
 <151> 2015-09-30

<160> 175

<170> PatentIn, версия 3.5

<210> 1  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Последовательность HCDR1

<400> 1

Asp Tyr Ala Met Asn  
 1 5

<210> 2  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Последовательность HCDR1

<400> 2

Ser Tyr Ala Ile Ser  
 1 5

<210> 3  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Последовательность HCDR1

<400> 3

Ser Tyr Trp Ile Ser

1 5

<210> 4  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Последовательность HCDR1  
  
<400> 4

Ser Tyr Ala Met Ser  
1 5

<210> 5  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Последовательность HCDR1  
  
<400> 5

Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly  
1 5

<210> 6  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Последовательность HCDR2  
  
<400> 6

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
1 5 10 15

Gly

<210> 7  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Последовательность HCDR2  
  
<400> 7

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln  
1 5 10 15

Gly

<210> 8  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Последовательность HCDR2

<400> 8

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ile | Lys | Ser | Gly | Gly | Ser | Ser | Lys | Tyr | Tyr | Ala | Asp | Ser | Val | Lys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |

Gly

<210> 9  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Последовательность HCDR2

<400> 9

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ile | Ile | Asn | Asn | Asn | Val | Gly | Arg | Thr | Tyr | Tyr | Ala | Asp | Ser | Val | Lys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |

Gly

<210> 10  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Последовательность HCDR2

<400> 10

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asn | Ile | Tyr | Tyr | Arg | Gly | Asp | Thr | Tyr | Tyr | Ser | Pro | Ser | Leu | Lys | Ser |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |

<210> 11  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Последовательность HCDR2

<400> 11

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

1 5 10 15

Gly

<210> 12  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Последовательность HCDR2

<400> 12

Val Ile Ser Asp Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
1 5 10 15

Gly

<210> 13  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Последовательность HCDR2

<400> 13

Tyr Ile Ile Pro Ile Ser Gly Thr Ala Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln  
1 5 10 15

Gly

<210> 14  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Последовательность HCDR3

<400> 14

Asp Gly Tyr Arg Arg Tyr Gly Ile Gly Arg Tyr Gly Phe Asp Tyr  
1 5 10 15

<210> 15  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Последовательность HCDR3

<400> 15

Glu Gly Gly Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val  
1 5 10

<210> 16

<211> 12

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность HCDR3

<400> 16

Glu Gly Gly Lys Tyr Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Val  
1 5 10

<210> 17

<211> 15

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность HCDR3

<400> 17

Glu Pro Gly Tyr Ser Ser Gly Leu Ser Val Asp Tyr Phe Asp Tyr  
1 5 10 15

<210> 18

<211> 6

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность HCDR3

<400> 18

Gly Phe Arg Phe Asp Tyr  
1 5

<210> 19

<211> 10

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность HCDR3

<400> 19

Gly Pro Ala Tyr Thr Ile Val Phe Asp Tyr  
1 5 10

<210> 20

<211> 10  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Последовательность HCDR3

<400> 20

Gly Pro Val Tyr Ser Leu Val Phe Asp Tyr  
1 5 10

<210> 21  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Последовательность HCDR3

<400> 21

Gly Pro Val Tyr Ser Ser Val Phe Asp Tyr  
1 5 10

<210> 22  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Последовательность HCDR3

<400> 22

His Val Asp Phe Tyr Arg Ala Leu Asp Tyr  
1 5 10

<210> 23  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Последовательность HCDR3

<400> 23

Val Ala Asn Ala Ala Tyr Phe Arg Ser Gly Leu Asp Tyr  
1 5 10

<210> 24  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Последовательность HCDR3

<400> 24

Val Gly His Pro Ala Trp Trp Arg Asp Ser Leu Asp Tyr  
1 5 10

<210> 25  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Последовательность HCDR3

<400> 25

Val Arg Tyr Ser Ala Trp Tyr Arg Asp Ser Leu Asp Tyr  
1 5 10

<210> 26  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Последовательность LCDR1

<400> 26

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu  
1 5 10 15

Ala

<210> 27  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Последовательность LCDR1

<400> 27

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn  
1 5 10

<210> 28  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Последовательность LCDR1

<400> 28

Arg Ala Ser Gln Ser Val Lys Asn Ser Ser Leu Ala  
1 5 10



<210> 29  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Последовательность LCDR1

<400> 29

Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala Cys  
1 5 10

<210> 30  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Последовательность LCDR1

<400> 30

Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Val Cys  
1 5 10

<210> 31  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Последовательность LCDR1

<400> 31

Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Val Ser  
1 5 10

<210> 32  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Последовательность LCDR1

<400> 32

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser  
1 5 10

<210> 33  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Последовательность LCDR2

<400> 33

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser  
1 5

<210> 34

<211> 7

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность LCDR2

<400> 34

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser  
1 5

<210> 35

<211> 7

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность LCDR2

<400> 35

His Asp Asn Lys Arg Pro Ser  
1 5

<210> 36

<211> 7

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность LCDR2

<400> 36

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser  
1 5

<210> 37

<211> 7

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность LCDR2

<400> 37

Gln Asp Ser Arg Arg Pro Ser  
1 5

<210> 38

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

<220>  
<223> Последовательность LCDR2

<400> 38

Thr Ala Ser Ser Arg Ala Thr  
1 5

<210> 39  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Последовательность LCDR2

<400> 39

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser  
1 5

<210> 40  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Последовательность LCDR3

<400> 40

Gln Ala Trp Ala Ser Ser Thr Val Val  
1 5

<210> 41  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Последовательность LCDR3

<400> 41

Gln Ala Trp Val Ser Ser Thr Val Val  
1 5

<210> 42  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Последовательность LCDR3

<400> 42

Gln Gln Ser Ser Ala Pro Pro Trp Thr  
1 5

<210> 43  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Последовательность LCDR3

<400> 43

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr  
1 5

<210> 44  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Последовательность LCDR3

<400> 44

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr  
1 5

<210> 45  
<211> 149  
<212> PRT  
<213> Macaca fascicularis

<400> 45

Met Gln Lys Gly Asp Gln Asn Pro Gln Ile Ala Ala His Val Ile Ser  
1 5 10 15

Glu Ala Ser Ser Lys Thr Thr Ser Val Leu Gln Trp Ala Glu Lys Gly  
20 25 30

Tyr Tyr Thr Met Ser Asn Asn Leu Val Thr Leu Glu Asn Gly Lys Gln  
35 40 45

Leu Thr Val Lys Arg Gln Gly Leu Tyr Tyr Ile Tyr Ala Gln Val Thr  
50 55 60

Phe Cys Ser Asn Arg Glu Ala Ser Ser Gln Ala Pro Phe Ile Ala Ser  
65 70 75 80

Leu Cys Leu Lys Ser Pro Gly Arg Phe Glu Arg Ile Leu Leu Arg Ala  
85 90 95

Ala Asn Thr His Ser Ser Ala Lys Pro Cys Gly Gln Gln Ser Ile His  
100 105 110

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

Val Thr Asp Pro Ser Gln Val Ser His Gly Thr Gly Phe Thr Ser Phe  
130 135 140

Gly Leu Leu Lys Leu  
145

<210> 46  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Последовательность LCDR3

<400> 46

Gln Val Trp Asp Ser Ser Thr Val Val  
1 5

<210> 47  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Последовательность LCDR3

<400> 47

Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Leu Val  
1 5 10

<210> 48  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> C40H20

<400> 48

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

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

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

Ser Gly Ile Lys Ser Gly Gly Ser Ser Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

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

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

Ala Lys His Val Asp Phe Tyr Arg Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 49  
<211> 122  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> C40H21

<400> 49

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Arg Tyr Ser Ala Trp Tyr Arg Asp Ser Leu Asp Tyr Trp  
100 105 110

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

<210> 50  
<211> 122  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> C40H25

<400> 50

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Gly His Pro Ala Trp Trp Arg Asp Ser Leu Asp Tyr Trp  
100 105 110

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

<210> 51  
<211> 122  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> C40H26

<400> 51

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Ala Asn Ala Ala Tyr Phe Arg Ser Gly Leu Asp Tyr Trp  
100 105 110

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

<210> 52

<211> 124

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> C40H29

<400> 52

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Pro Gly Tyr Ser Ser Gly Leu Ser Val Asp Tyr Phe Asp  
100 105 110

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

<210> 53

<211> 119



<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> C40H30

<400> 53

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

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

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

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 54  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> C40H32

<400> 54

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Pro Val Tyr Ser Leu Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 55  
<211> 124  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> C40H33

<400> 55

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Arg Arg Tyr Gly Ile Gly Arg Tyr Gly Phe Asp  
100 105 110

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

<210> 56  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> C40H38

<400> 56

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

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

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

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 57

<211> 121

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> C40H48

<400> 57

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

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

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

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

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

Ala Lys Glu Gly Gly Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly  
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 58  
<211> 121  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> C40H46

<400> 58

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

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

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

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

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

Ala Lys Glu Gly Gly Lys Tyr Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly  
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 59  
<211> 121  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> C40H45

<400> 59

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 Gly Ser Tyr  
20 25 30

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

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

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

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

Ala Lys Glu Gly Gly Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly  
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 60

<211> 116

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> C40H43

<400> 60

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 61  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> C40H52

<400> 61

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

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

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

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

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val 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 Gly Phe Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 62  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> C40H53

<400> 62

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

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

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

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

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val 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 Lys Gly Phe Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 63

<211> 108

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> C40L10

<400> 63

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 Lys Asn Ser  
20 25 30

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

Ile Tyr Thr 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 Ser Ser Ala Pro Pro  
85 90 95

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

<210> 64  
<211> 113  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> PH9L2

<400> 64

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 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 Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
100 105 110

Lys

<210> 65  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> PH9L4

<400> 65

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



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

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

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

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

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

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

<210> 66  
<211> 106  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> C40L64

<400> 66

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

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

Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Val Val Ile Tyr  
35 40 45

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met  
65 70 75 80

Asp Glu Ala Tyr Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Val Ser Ser Thr Val Val  
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105

<210> 67  
<211> 106

<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> C40L63

<400> 67

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

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

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

Gln Asp Ser Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met  
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Ala Ser Ser Thr Val Val  
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105

<210> 68  
<211> 106  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> C40L62

<400> 68

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

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

Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Val Val Ile Tyr  
35 40 45

His Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met  
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Thr Val Val  
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105

<210> 69

<211> 110

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> BCML12

<400> 69

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

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr  
20 25 30

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

Met Ile Tyr Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe  
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu  
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser  
85 90 95

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

<210> 70

<211> 106

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> C40L70

<400> 70

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

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

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

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met  
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Val Ser Ser Thr Val Val  
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105

<210> 71  
<211> 106  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> C40L69

<400> 71

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

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

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

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met  
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Val Ser Ser Thr Val Val  
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105

<210> 72  
<211> 106  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> C40L68

<400> 72

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

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

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Val Val Ile Tyr  
35 40 45

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met  
65 70 75 80

Asp Glu Ala Tyr Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Val Ser Ser Thr Val Val  
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105

<210> 73

<211> 99

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 73

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

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

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

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

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val 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

<210> 74  
<211> 96  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 74

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 Ser Ser Pro  
85 90 95

<210> 75  
<211> 277  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 75

Met Val Arg Leu Pro Leu Gln Cys Val Leu Trp Gly Cys Leu Leu Thr  
1 5 10 15

Ala Val His Pro Glu Pro Pro Thr Ala Cys Arg Glu Lys Gln Tyr Leu  
20 25 30

Ile Asn Ser Gln Cys Cys Ser Leu Cys Gln Pro Gly Gln Lys Leu Val  
35 40 45

Ser Asp Cys Thr Glu Phe Thr Glu Thr Glu Cys Leu Pro Cys Gly Glu  
50 55 60

Ser Glu Phe Leu Asp Thr Trp Asn Arg Glu Thr His Cys His Gln His  
65 70 75 80

Lys Tyr Cys Asp Pro Asn Leu Gly Leu Arg Val Gln Gln Lys Gly Thr

85

90

95

Ser Glu Thr Asp Thr Ile Cys Thr Cys Glu Glu Gly Trp His Cys Thr  
 100 105 110

Ser Glu Ala Cys Glu Ser Cys Val Leu His Arg Ser Cys Ser Pro Gly  
 115 120 125

Phe Gly Val Lys Gln Ile Ala Thr Gly Val Ser Asp Thr Ile Cys Glu  
 130 135 140

Pro Cys Pro Val Gly Phe Phe Ser Asn Val Ser Ser Ala Phe Glu Lys  
 145 150 155 160

Cys His Pro Trp Thr Ser Cys Glu Thr Lys Asp Leu Val Val Gln Gln  
 165 170 175

Ala Gly Thr Asn Lys Thr Asp Val Val Cys Gly Pro Gln Asp Arg Leu  
 180 185 190

Arg Ala Leu Val Val Ile Pro Ile Ile Phe Gly Ile Leu Phe Ala Ile  
 195 200 205

Leu Leu Val Leu Val Phe Ile Lys Lys Val Ala Lys Lys Pro Thr Asn  
 210 215 220

Lys Ala Pro His Pro Lys Gln Glu Pro Gln Glu Ile Asn Phe Pro Asp  
 225 230 235 240

Asp Leu Pro Gly Ser Asn Thr Ala Ala Pro Val Gln Glu Thr Leu His  
 245 250 255

Gly Cys Gln Pro Val Thr Gln Glu Asp Gly Lys Glu Ser Arg Ile Ser  
 260 265 270

Val Gln Glu Arg Gln  
 275

<210> 76  
 <211> 173  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 76

Glu Pro Pro Thr Ala Cys Arg Glu Lys Gln Tyr Leu Ile Asn Ser Gln  
 1 5 10 15

Cys Cys Ser Leu Cys Gln Pro Gly Gln Lys Leu Val Ser Asp Cys Thr  
 20 25 30

Glu Phe Thr Glu Thr Glu Cys Leu Pro Cys Gly Glu Ser Glu Phe Leu  
35 40 45

Asp Thr Trp Asn Arg Glu Thr His Cys His Gln His Lys Tyr Cys Asp  
50 55 60

Pro Asn Leu Gly Leu Arg Val Gln Gln Lys Gly Thr Ser Glu Thr Asp  
65 70 75 80

Thr Ile Cys Thr Cys Glu Glu Gly Trp His Cys Thr Ser Glu Ala Cys  
85 90 95

Glu Ser Cys Val Leu His Arg Ser Cys Ser Pro Gly Phe Gly Val Lys  
100 105 110

Gln Ile Ala Thr Gly Val Ser Asp Thr Ile Cys Glu Pro Cys Pro Val  
115 120 125

Gly Phe Phe Ser Asn Val Ser Ser Ala Phe Glu Lys Cys His Pro Trp  
130 135 140

Thr Ser Cys Glu Thr Lys Asp Leu Val Val Gln Gln Ala Gly Thr Asn  
145 150 155 160

Lys Thr Asp Val Val Cys Gly Pro Gln Asp Arg Leu Arg  
165 170

<210> 77

<211> 278

<212> PRT

<213> Macaca fascicularis

<400> 77

Met Val Arg Leu Pro Leu Gln Cys Val Leu Trp Gly Cys Leu Leu Thr  
1 5 10 15

Ala Val Tyr Pro Glu Pro Pro Thr Ala Cys Arg Glu Lys Gln Tyr Leu  
20 25 30

Ile Asn Ser Gln Cys Cys Ser Leu Cys Gln Pro Gly Gln Lys Leu Val  
35 40 45

Ser Asp Cys Thr Glu Phe Thr Glu Thr Glu Cys Leu Pro Cys Ser Glu  
50 55 60

Ser Glu Phe Leu Asp Thr Trp Asn Arg Glu Thr Arg Cys His Gln His  
65 70 75 80



Lys Tyr Cys Asp Pro Asn Leu Gly Leu Arg Val Gln Gln Lys Gly Thr  
85 90 95

Ser Glu Thr Asp Thr Ile Cys Thr Cys Glu Glu Gly Leu His Cys Met  
100 105 110

Ser Glu Ser Cys Glu Ser Cys Val Pro His Arg Ser Cys Leu Pro Gly  
115 120 125

Phe Gly Val Lys Gln Ile Ala Thr Gly Val Ser Asp Thr Ile Cys Glu  
130 135 140

Pro Cys Pro Val Gly Phe Phe Ser Asn Val Ser Ser Ala Phe Glu Lys  
145 150 155 160

Cys Arg Pro Trp Thr Ser Cys Glu Thr Lys Asp Leu Val Val Gln Gln  
165 170 175

Ala Gly Thr Asn Lys Thr Asp Val Val Cys Gly Pro Gln Asp Arg Gln  
180 185 190

Arg Ala Leu Val Val Ile Pro Ile Cys Leu Gly Ile Leu Phe Val Ile  
195 200 205

Leu Leu Leu Val Leu Val Phe Ile Lys Lys Val Ala Lys Lys Pro Asn  
210 215 220

Asp Lys Ala Pro His Pro Lys Gln Glu Pro Gln Glu Ile Asn Phe Leu  
225 230 235 240

Asp Asp Leu Pro Gly Ser Asn Pro Ala Ala Pro Val Gln Glu Thr Leu  
245 250 255

His Gly Cys Gln Pro Val Thr Gln Glu Asp Gly Lys Glu Ser Arg Ile  
260 265 270

Ser Val Gln Glu Arg Gln  
275

<210> 78  
<211> 173  
<212> PRT  
<213> Macaca fascicularis

<400> 78

Glu Pro Pro Thr Ala Cys Arg Glu Lys Gln Tyr Leu Ile Asn Ser Gln  
1 5 10 15

|       |              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-------|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Cys   | Cys          | Ser | Leu | Cys | Gln | Pro | Gly | Gln | Lys | Leu | Val | Ser | Asp | Cys | Thr |
|       |              |     | 20  |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Glu   | Phe          | Thr | Glu | Thr | Glu | Cys | Leu | Pro | Cys | Ser | Glu | Ser | Glu | Phe | Leu |
|       |              | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| Asp   | Thr          | Trp | Asn | Arg | Glu | Thr | Arg | Cys | His | Gln | His | Lys | Tyr | Cys | Asp |
|       | 50           |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| Pro   | Asn          | Leu | Gly | Leu | Arg | Val | Gln | Gln | Lys | Gly | Thr | Ser | Glu | Thr | Asp |
| 65    |              |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |
| Thr   | Ile          | Cys | Thr | Cys | Glu | Glu | Gly | Leu | His | Cys | Met | Ser | Glu | Ser | Cys |
|       |              |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| Glu   | Ser          | Cys | Val | Pro | His | Arg | Ser | Cys | Leu | Pro | Gly | Phe | Gly | Val | Lys |
|       |              |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |
| Gln   | Ile          | Ala | Thr | Gly | Val | Ser | Asp | Thr | Ile | Cys | Glu | Pro | Cys | Pro | Val |
|       |              | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |
| Gly   | Phe          | Phe | Ser | Asn | Val | Ser | Ser | Ala | Phe | Glu | Lys | Cys | Arg | Pro | Trp |
|       | 130          |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |
| Thr   | Ser          | Cys | Glu | Thr | Lys | Asp | Leu | Val | Val | Gln | Gln | Ala | Gly | Thr | Asn |
| 145   |              |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |
| Lys   | Thr          | Asp | Val | Val | Cys | Gly | Pro | Gln | Asp | Arg | Gln | Arg |     |     |     |
|       |              |     | 165 |     |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     |     |     |
| <210> | 79           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <211> | 98           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <212> | PRT          |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <213> | Homo sapiens |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <400> | 79           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Glu   | Val          | Gln | Leu | Leu | Glu | Ser | Gly | Gly | Gly | Leu | Val | Gln | Pro | Gly | Gly |
| 1     |              |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     |     | 15  |     |
| Ser   | Leu          | Arg | Leu | Ser | Cys | Ala | Ala | Ser | Gly | Phe | Thr | Phe | Ser | Ser | Tyr |
|       |              |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Ala   | Met          | Ser | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Lys | Gly | Leu | Glu | Trp | Val |
|       |              | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| Ser   | Val          | Ile | Tyr | Ser | Gly | Gly | Ser | Ser | Thr | Tyr | Tyr | Ala | Asp | Ser | Val |
|       | 50           |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| Lys   | Gly          | Arg | Phe | Thr | Ile | Ser | Arg | Asp | Asn | Ser | Lys | Asn | Thr | Leu | Tyr |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     |     | 75  |     |     |     | 80  |
| Leu | Gln | Met | Asn | Ser | Leu | Arg | Ala | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
|     |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |

Ala Lys

<210> 80  
 <211> 98  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 80

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

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

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

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

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

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

Ala Arg

<210> 81  
 <211> 98  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 81

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

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

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

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

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

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

Ala Lys

<210> 82  
<211> 98  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 82

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

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

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

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

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

Ala Lys

<210> 83  
<211> 259  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 83

Met Ile Glu Thr Tyr Asn Gln Thr Ser Pro Arg Ser Ala Ala Thr Gly  
1 5 10 15

Leu Pro Ile Ser Met Lys Ile Phe Met Tyr Leu Leu Thr Val Phe Leu

20

25

30

Ile Thr Gln Met Ile Gly Ser Ala Leu Phe Ala Val Tyr Leu His Arg  
 35 40 45

Arg Leu Asp Lys Ile Glu Asp Glu Arg Asn Leu His Glu Asp Phe Val  
 50 55 60

Phe Met Lys Thr Ile Gln Arg Cys Asn Thr Gly Glu Arg Ser Leu Ser  
 65 70 75 80

Leu Leu Asn Cys Glu Glu Ile Lys Ser Gln Phe Glu Gly Phe Val Lys  
 85 90 95

Asp Ile Met Leu Asn Lys Glu Glu Thr Lys Lys Glu Asn Ser Phe Glu  
 100 105 110

Met Gln Lys Gly Asp Gln Asn Pro Gln Ile Ala Ala His Val Ile Ser  
 115 120 125

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

Tyr Tyr Thr Met Ser Asn Asn Leu Val Thr Leu Glu Asn Gly Lys Gln  
 145 150 155 160

Leu Thr Val Lys Arg Gln Gly Leu Tyr Tyr Ile Tyr Ala Gln Val Thr  
 165 170 175

Phe Cys Ser Asn Arg Glu Ala Ser Ser Gln Ala Pro Phe Ile Ala Ser  
 180 185 190

Leu Cys Leu Lys Ser Pro Gly Arg Phe Glu Arg Ile Leu Leu Arg Ala  
 195 200 205

Ala Asn Thr His Ser Ser Ala Lys Pro Cys Gly Gln Gln Ser Ile His  
 210 215 220

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

Val Thr Asp Pro Ser Gln Val Ser His Gly Thr Gly Phe Thr Ser Phe  
 245 250 255

Gly Leu Leu

<211> 101  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 84

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 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  
100

<210> 85  
<211> 95  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 85

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

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

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

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

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

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

<210> 86  
<211> 94  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 86

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

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

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

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met  
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr  
85 90

<210> 87  
<211> 99  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 87

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

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr  
20 25 30

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

Met Ile Tyr Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe  
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu  
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser  
85 90 95

Asn Asn Phe

<210> 88  
 <211> 149  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 88

Met Gln Lys Gly Asp Gln Asn Pro Gln Ile Ala Ala His Val Ile Ser  
 1 5 10 15

Glu Ala Ser Ser Lys Thr Thr Ser Val Leu Gln Trp Ala Glu Lys Gly  
 20 25 30

Tyr Tyr Thr Met Ser Asn Asn Leu Val Thr Leu Glu Asn Gly Lys Gln  
 35 40 45

Leu Thr Val Lys Arg Gln Gly Leu Tyr Tyr Ile Tyr Ala Gln Val Thr  
 50 55 60

Phe Cys Ser Asn Arg Glu Ala Ser Ser Gln Ala Pro Phe Ile Ala Ser  
 65 70 75 80

Leu Cys Leu Lys Ser Pro Gly Arg Phe Glu Arg Ile Leu Leu Arg Ala  
 85 90 95

Ala Asn Thr His Ser Ser Ala Lys Pro Cys Gly Gln Gln Ser Ile His  
 100 105 110

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

Val Thr Asp Pro Ser Gln Val Ser His Gly Thr Gly Phe Thr Ser Phe  
 130 135 140

Gly Leu Leu Lys Leu  
 145

<210> 89  
 <211> 357  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ДНК VH C40M67

<400> 89  
 gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg 60  
 agctgcgcgg cgagcggcctt taccttttagc gactatgcga tgaactgggt gcgccaggcg 120  
 ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcggg atcaagagcg gcggtagctc caaatattat 180



|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat | 240 |
| ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gaaacacgtt | 300 |
| gacttttata gggccttggg ctattggggc cagggcaccc tggtgaccgt gagcagc    | 357 |

<210> 90  
 <211> 366  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ДНК VH C40M66

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 90                                                           |     |
| caggtgcagc tgggtgcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg | 60  |
| agctgcaaag cgagcggcgg cacctttagc agctatgcga ttagctgggt gcgccaggcg  | 120 |
| ccggggccagg gcctggaatg gatgggcggc attattccga tttttggcac cgcgaactat | 180 |
| gcgcagaaat ttcagggccg cgtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat  | 240 |
| atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcgttcgg  | 300 |
| tattcggcgt ggtatagga ctctttggac tattggggcc agggcacct ggtgacagtc    | 360 |
| tcgagt                                                             | 366 |

<210> 91  
 <211> 366  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ДНК VH C40M63

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 91                                                           |     |
| caggtgcagc tgggtgcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg | 60  |
| agctgcaaag cgagcggcgg cacctttagc agctatgcga ttagctgggt gcgccaggcg  | 120 |
| ccggggccagg gcctggaatg gatgggcggc attattccga tttttggcac cgcgaactat | 180 |
| gcgcagaaat ttcagggccg cgtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat  | 240 |
| atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcgtaggc  | 300 |
| catccggctt ggtggcgtga ttcgttggac tattggggcc agggcacct ggtgaccgtg   | 360 |
| agcagc                                                             | 366 |

<210> 92  
 <211> 366  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ДНК VH C40M62

<400> 92  
caggtgcagc tgggtgcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60  
agctgcaaag cgagcggcgg cacctttagc agctatgcga ttagctgggt gcgccaggcg 120  
ccgggccagg gcctggaatg gatgggcggc attattccga tttttggcac cgcgaactat 180  
gcgcagaaat ttcagggccg cgtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240  
atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcgttgcc 300  
aacgctgcgt attttaggtc tggcttggac tattggggcc agggcaccct ggtgaccgtg 360  
agcagc 366

<210> 93  
<211> 372  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> ДНК VH C40M59

<400> 93  
caggtgcagc tgggtgcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60  
agctgcaaag cgagcggcgg caccttcagc tcctactgga ttagctgggt gcgccaggcg 120  
ccgggccagg gcctggaatg gatgggctac attattccga tcagtggcac tgcccgtac 180  
gcgcagaaat ttcagggccg cgtgaccatt accgctgatg aaagcaccag caccgcgtat 240  
atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcgaacca 300  
ggctacagta gtggcctgag cgttgactac tttgattact ggggccaggg caccctggtg 360  
acagtctcga gt 372

<210> 94  
<211> 357  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> ДНК VH C40M58

<400> 94  
gaagtgcagc tgctggaaag cggcgggcggc ctgggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg 60  
agctgcgcgg cgagcggcctt tacctttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaggcg 120  
ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcgcg atcagcggct ccggtggctc cacatattat 180  
gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt tcacgagata acagcaaaaa caccctgtat 240  
ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcggtcca 300  
gcatacacta tcgtttttga ttattggggc cagggcaccc tggtgacagt ctcgagt 357

<210> 95  
<211> 357

<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> ДНК VH C40M56

<400> 95  
gaagtgcagc tgctggaaaag cggcgggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg 60  
agctgcgcgg cgagcgggctt taccttttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaggcg 120  
ccggggcaaag gcctggaatg ggtgagcgcg atcagcggct ccggtggctc cacatattat 180  
gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt tcacgagata acagcaaaaa caccctgtat 240  
ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcggtcct 300  
gtttattctc tgggtttttga ctactggggc cagggcaccc tgggtgacagt ctcgagt 357

<210> 96  
<211> 372  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> ДНК VH C40M55

<400> 96  
caggtgcagc tgggtgcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60  
agctgcaaag cgagcggcgg caccttcagc agctatgcga ttagctgggt gcgccaggcg 120  
ccggggccagg gcctggaatg gatgggcggc attattccga tttttggcac cgctaactac 180  
gcgcagaaat ttcagggccg cgtgaccatt accgctgatg aaagcaccag caccgcgtat 240  
atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcgatggg 300  
tatcggcggg atggcatcgg tcgttacggg ttcgattatt gggggccaggg caccctgggtg 360  
acagtctcga gt 372

<210> 97  
<211> 357  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> ДНК VH C40M51

<400> 97  
gaagtgcagc tgctggaaaag cggcgggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg 60  
agctgcgcgg cgagcgggctt taccttttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaggcg 120  
ccggggcaaag gcctggaatg ggtgagcgcg atcagcggct ccggtggctc cacatattat 180  
gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt tcacgagata acagcaaaaa caccctgtat 240  
ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcggccca 300  
gtttattcta gcgtttttcga ctattggggc cagggcaccc tgggtgacagt ctcgagt 357

<210> 98  
<211> 363  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ДНК VH C40M18

<400> 98  
gaggtgcagc tgggtggaatc tggcggagga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60  
tcttgtgccg ccagcggcctt caccttcagc agctacgcta tgagctgggt ccgacaggcc 120  
cctggcaagg gactggaatg ggtgtccatc atcaacaaca acgtgggccg gacctactac 180  
gccgacagcg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240  
ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actattgtgc caaagagggc 300  
ggcgattact actactacgg catggacgtg tggggccagg gcaccaccgt gacagtgtca 360  
tct 363

<210> 99  
<211> 363  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ДНК VH C40M17

<400> 99  
gaggtgcagc tgggtggaatc tggcggagga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60  
tcttgtgccg ccagcggcctt caccttcagc agctacgcta tgagctgggt ccgacaggcc 120  
cctggcagag gactcgagtg ggtgtccacc atcaacaaca gcggcggagg cacctactac 180  
gccgacagcg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240  
ctgcacatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actattgtgc caaagagggc 300  
ggcaagtact actactatgc catggacgtg tggggccagg gcaccaccgt gacagtgtca 360  
tct 363

<210> 100  
<211> 363  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ДНК VH C40M12

<400> 100  
gaggtgcagc tgggtggaatc tggcggagga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60  
tcttgtgccg ccagcggcctt caccttcggc agctacgcta tgagctgggt ccgacaggcc 120  
cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtg atcagcgaca gcggcggcag aacctactac 180

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggact acagcaagaa caccctgtac | 240 |
| ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actattgtgc caaagagggc | 300 |
| ggcgattact actactacgg catggacgtg tggggccagg gcaccaccgt gacagtgtca | 360 |
| tct                                                               | 363 |

<210> 101  
 <211> 348  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ДНК VH C40M9

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 101                                                         |     |
| cagctccagc tgcaggaatc tggccctggc ctggtcaagc ccagcgagat cctgagcctg | 60  |
| acctgtaccg tgtccggcgg cagcatcagc agcagctctt actactgggg ctggatccgg | 120 |
| cagcctcccg gcaagggact ggaatggatc ggcaacatct actaccgggg cgacacctac | 180 |
| tacagcccca gcctgaagtc cagagtgacc atcagcgtgg acaccagcaa gaaccagttc | 240 |
| tcctgaagc tgaacagcgt gacagccgcc gacaccgccg tgtactactg cgccaagggc  | 300 |
| ttcagattcg attactgggg ccagggcacc ctggtcaccg tgtcatct              | 348 |

<210> 102  
 <211> 348  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ДНК VH C40M105

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 102                                                          |     |
| cagctgcagc tgcaggagag cggccccggc ctggtgaagc ccagcgagac cctgagcctg  | 60  |
| acctgcaccg tgagcggcgg cagcatcagc agcagcagct actactgggg ctggatccgg  | 120 |
| cagccccccg gcaagggcct ggagtggatc ggcaacatct actaccgggg cgacacctac  | 180 |
| tacagcccca gcctgaagag ccgggtgacc atcagcgtgg acaccagcaa gaaccagttc  | 240 |
| agcctgaagc tgagcagcgt gaccgccgcc gacaccgccg tgtactactg cgccccggggc | 300 |
| ttccggttcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagc               | 348 |

<210> 103  
 <211> 348  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ДНК VH C40M121

|                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------|----|
| <400> 103                                                         |    |
| cagctgcagc tgcaggagag cggccccggc ctggtgaagc ccagcgagac cctgagcctg | 60 |

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| acctgcaccg tgagcggcgg cagcatcagc agcagcagct actactgggg ctggatccgg | 120 |
| cagccccccg gcaagggcct ggagtggatc ggcaacatct actaccgggg cgacacctac | 180 |
| tacagcccca gcctgaagag ccgggtgacc atcagcgtgg acaccagcaa gaaccagttc | 240 |
| agcctgaagc tgagcagcgt gaccgccgcc gacaccgccg tgtactactg cgccaagggc | 300 |
| ttccggttcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagc              | 348 |

<210> 104  
 <211> 324  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ДНК VL C40M67

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 104                                                         |     |
| gaaattgtgc tgaccagag cccgggcacc ctgagcctga gcccgggcga acgcgcgacc  | 60  |
| ctgagctgcc gcgcgagcca gagcgttaaa aatagcagtc tggcgtggta tcagcagaaa | 120 |
| ccgggccagg cgccgcgcct gctgatttat actgcgagca gccgcgcgac cggcattccg | 180 |
| gatcgcttta gcggcagcgg cagcggcacc gattttaccg tgaccattag ccgcctggaa | 240 |
| ccggaagatt ttgcggtgta ttattgccag cagtcctccg cacctccgtg gacttttggc | 300 |
| cagggcacca aagtggaaat taaa                                        | 324 |

<210> 105  
 <211> 339  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ДНК VL C40M66

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 105                                                         |     |
| gacatcgtga tgaccagag ccccgacagc ctggccgtga gcctgggcga gcgggccacc  | 60  |
| atcaactgca agagcagcca gagcgtgctg tacagcagca acaacaagaa ctacctggcc | 120 |
| tggtaccagc agaagcccg ccagccccc aagctgctga tctactgggc cagcaccggg   | 180 |
| gagagcggcg tgcccagccg gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt caccctgacc | 240 |
| atcagcagcc tgcaggccga ggacgtggcc gtgtactact gccagcagta ctacagcacc | 300 |
| ccctgacct tcggccaggg caccaaggtg gagatcaag                         | 339 |

<210> 106  
 <211> 321  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ДНК VL C40M59

<400> 106  
gacatccaga tgaccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga ccgggtgacc 60  
atcacctgcc gggccagcca gagcatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120  
ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gccagcagcc tgcagagcgg cgtgcccagc 180  
cgggttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240  
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agctacagca cccccctgac cttcggccag 300  
ggcaccaagg tggagatcaa g 321

<210> 107  
<211> 318  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> ДНК VL C40M18

<400> 107  
tcctacgagc tgaccagcc tccctccgtg tctgtgtctc ctggccagac cgccagcatc 60  
acctgtagcg gcgacaagct gggcgacaaa tacgtgtgct ggtatcagca gaagcccggc 120  
cagagccccg tgggtggtcat ctaccaggac agcaagaggc ccagcggcat ccccgagaga 180  
ttcagcggca gcaacagcgg caataccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggccatg 240  
gacgaggcct actactactg ccaggcttgg gtgtccagca ccgtggtggt tggcggaggc 300  
accaagctga ccgtgctg 318

<210> 108  
<211> 318  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> ДНК VL C40M17

<400> 108  
tcctacgagc tgaccagcc tccctccgtg tctgtgtctc ctggccagac cgccagcatc 60  
acctgtagcg gcgacaagct gggcgataag tacgcctgct ggtatcagca gaagcccggc 120  
cagagccccg tgctggtcat ctaccaggac agcagaaggc ccagcggcat ccccgagaga 180  
ttcagcggca gcaacagcgg caataccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggccatg 240  
gacgaggccg attactattg tcaggcctgg gccagcagca ccgtggtggt tggcggcgga 300  
acaaagctga ccgtgctg 318

<210> 109  
<211> 318  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ДНК VL C40M12

<400> 109

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| tcctacgagc tgacccagcc tccctccgtg tctgtgtctc ctggccagac cgccagcatc | 60  |
| atctgcagcg gcgacaagct gggcgacaaa tacgtgtgct ggtatcagca gaagcccggc | 120 |
| cagagccccg tgggtggcat ctaccacgac aacaagaggc ccagcggcat ccccgagaga | 180 |
| ttcagcggca gcaacagcgg caataccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggccatg | 240 |
| gacgaggccg actactactg ccaggtctgg gacagcagca ccgtggtgtt tggcggaggc | 300 |
| accaagctga ccgtgctg                                               | 318 |

<210> 110  
 <211> 330  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ДНК VL C40M9

<400> 110

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| cagtctgccc tgacacagcc tcctagcggc tctggctctc ctggccagag cgtgaccatc | 60  |
| agctgtaccg gcaccagctc cgacgtgggc ggctacaact acgtgtcctg gtatcagcag | 120 |
| caccccggca agggccctaa gctgatgatc tacgaggtgt ccaagcgggc cagcggcgtg | 180 |
| ccagatagat tcagcggcag caagagcggc aacaccgcca gcctgacagt gtctggactg | 240 |
| caggccgagg acgaggccga ctactactgt agcagctacg ccggcagcaa caacctggtg | 300 |
| ttcggcggag gcaccaagct gaccgtgctg                                  | 330 |

<210> 111  
 <211> 318  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ДНК VL C40M102

<400> 111

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| agctacgagc tgacccagcc cccagcgtg agcgtgagcc ccggccagac cgccagcatc   | 60  |
| acctgcagcg gcgacaagct gggcgacaag tacgtgtgct ggtaccagca gaagcccggc  | 120 |
| cagagccccg tgctgggtgat ctaccaggac agcaagcggc ccagcggcat ccccgagcgg | 180 |
| ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggccatg  | 240 |
| gacgaggccg actactactg ccaggcctgg gtgagcagca ccgtggtgtt cggcggcggc  | 300 |
| accaagctga ccgtgctg                                                | 318 |

<210> 112  
 <211> 318  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность



<220>  
 <223> ДНК VL C40M103

<400> 112  
 agctacgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgagcc cgggccagac cgccagcatc 60  
 acctgcagcg gcgacaagct gggcgacaag tacgtgagct ggtaccagca gaagcccggc 120  
 cagagccccg tgctggtgat ctaccaggac agcaagcggc ccagcggcat cccgagcgg 180  
 ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggccatg 240  
 gacgaggccg actactactg ccaggcctgg gtgagcagca ccgtggtggt cggcggcggc 300  
 accaagctga ccgtgctg 318

<210> 113  
 <211> 318  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ДНК VL C40M104

<400> 113  
 agctacgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgagcc cgggccagac cgccagcatc 60  
 acctgcagcg gcgacaagct gggcgacaag tacgtgagct ggtaccagca gaagcccggc 120  
 cagagccccg tgggtggtgat ctaccaggac agcaagcggc ccagcggcat cccgagcgg 180  
 ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggccatg 240  
 gacgaggcct actactactg ccaggcctgg gtgagcagca ccgtggtggt cggcggcggc 300  
 accaagctga ccgtgctg 318

<210> 114  
 <211> 449  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Тяжелая цепь C40M67

<400> 114

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

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

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

Ser Gly Ile Lys Ser Gly Gly Ser Ser Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Gly | Arg | Phe | Thr | Ile | Ser | Arg | Asp | Asn | Ser | Lys | Asn | Thr | Leu | Tyr | 65  | 70  | 75  | 80  |
| Leu | Gln | Met | Asn | Ser | Leu | Arg | Ala | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys | 85  | 90  | 95  |     |
| Ala | Lys | His | Val | Asp | Phe | Tyr | Arg | Ala | Leu | Asp | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | 100 | 105 | 110 |     |
| Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | 115 | 120 | 125 |     |
| Pro | Leu | Ala | Pro | Ser | Ser | Lys | Ser | Thr | Ser | Gly | Gly | Thr | Ala | Ala | Leu | 130 | 135 | 140 |     |
| Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr | Phe | Pro | Glu | Pro | Val | Thr | Val | Ser | Trp | 145 | 150 | 155 | 160 |
| Asn | Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser | Gly | Val | His | Thr | Phe | Pro | Ala | Val | Leu | 165 | 170 | 175 |     |
| Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser | Leu | Ser | Ser | Val | Val | Thr | Val | Pro | Ser | 180 | 185 | 190 |     |
| Ser | Ser | Leu | Gly | Thr | Gln | Thr | Tyr | Ile | Cys | Asn | Val | Asn | His | Lys | Pro | 195 | 200 | 205 |     |
| Ser | Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys | Lys | Val | Glu | Pro | Lys | Ser | Cys | Asp | Lys | 210 | 215 | 220 |     |
| Thr | His | Thr | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | Leu | Leu | Gly | Gly | Pro | 225 | 230 | 235 | 240 |
| Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr | Leu | Met | Ile | Ser | 245 | 250 | 255 |     |
| Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Val | Ser | His | Glu | Asp | 260 | 265 | 270 |     |
| Pro | Glu | Val | Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val | Glu | Val | His | Asn | 275 | 280 | 285 |     |
| Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Tyr | Asn | Ser | Thr | Tyr | Arg | Val | 290 | 295 | 300 |     |
| Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | 305 | 310 | 315 | 320 |

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

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
355 360 365

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

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
420 425 430

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

Lys

<210> 115  
<211> 452  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Тяжелая цепь C40M66

<400> 115

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

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

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

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| Gln | Gly | Arg | Val | Thr | Ile | Thr | Ala | Asp | Glu | Ser | Thr | Ser | Thr | Ala | Tyr |  |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |  |
| Met | Glu | Leu | Ser | Ser | Leu | Arg | Ser | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |  |
|     |     |     | 85  |     |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |  |
| Ala | Arg | Val | Arg | Tyr | Ser | Ala | Trp | Tyr | Arg | Asp | Ser | Leu | Asp | Tyr | Trp |  |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |  |
| Gly | Gln | Gly | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro |  |
|     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |  |
| Ser | Val | Phe | Pro | Leu | Ala | Pro | Ser | Ser | Lys | Ser | Thr | Ser | Gly | Gly | Thr |  |
|     | 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |  |
| Ala | Ala | Leu | Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr | Phe | Pro | Glu | Pro | Val | Thr |  |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |  |
| Val | Ser | Trp | Asn | Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser | Gly | Val | His | Thr | Phe | Pro |  |
|     |     |     | 165 |     |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |  |
| Ala | Val | Leu | Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser | Leu | Ser | Ser | Val | Val | Thr |  |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |  |
| Val | Pro | Ser | Ser | Ser | Leu | Gly | Thr | Gln | Thr | Tyr | Ile | Cys | Asn | Val | Asn |  |
|     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |  |
| His | Lys | Pro | Ser | Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys | Lys | Val | Glu | Pro | Lys | Ser |  |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |  |
| Cys | Asp | Lys | Thr | His | Thr | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | Leu | Leu |  |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |  |
| Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr | Leu |  |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |  |
| Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Val | Ser |  |
|     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |  |
| His | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val | Glu |  |
|     |     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |  |
| Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Tyr | Asn | Ser | Thr |  |
|     |     | 290 |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |  |
| Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | Trp | Leu | Asn |  |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |  |

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
 325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
 340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val  
 355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
 370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
 385 390 395 400

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

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
 420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
 435 440 445

Ser Pro Gly Lys  
 450

<210> 116  
 <211> 452  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Тяжелая цепь C40M63

<400> 116

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

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

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

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

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Glu | Leu | Ser | Ser | Leu | Arg | Ser | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys | 85  | 90  | 95  |     |
| Ala | Arg | Val | Gly | His | Pro | Ala | Trp | Trp | Arg | Asp | Ser | Leu | Asp | Tyr | Trp | 100 | 105 | 110 |     |
| Gly | Gln | Gly | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | 115 | 120 | 125 |     |
| Ser | Val | Phe | Pro | Leu | Ala | Pro | Ser | Ser | Lys | Ser | Thr | Ser | Gly | Gly | Thr | 130 | 135 | 140 |     |
| Ala | Ala | Leu | Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr | Phe | Pro | Glu | Pro | Val | Thr | 145 | 150 | 155 | 160 |
| Val | Ser | Trp | Asn | Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser | Gly | Val | His | Thr | Phe | Pro | 165 | 170 | 175 |     |
| Ala | Val | Leu | Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser | Leu | Ser | Ser | Val | Val | Thr | 180 | 185 | 190 |     |
| Val | Pro | Ser | Ser | Ser | Leu | Gly | Thr | Gln | Thr | Tyr | Ile | Cys | Asn | Val | Asn | 195 | 200 | 205 |     |
| His | Lys | Pro | Ser | Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys | Lys | Val | Glu | Pro | Lys | Ser | 210 | 215 | 220 |     |
| Cys | Asp | Lys | Thr | His | Thr | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | Leu | Leu | 225 | 230 | 235 | 240 |
| Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr | Leu | 245 | 250 | 255 |     |
| Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Val | Ser | 260 | 265 | 270 |     |
| His | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val | Glu | 275 | 280 | 285 |     |
| Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Tyr | Asn | Ser | Thr | 290 | 295 | 300 |     |
| Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | Trp | Leu | Asn | 305 | 310 | 315 | 320 |
| Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Ala | Leu | Pro | Ala | Pro | 325 | 330 | 335 |     |

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val  
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
385 390 395 400

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

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
435 440 445

Ser Pro Gly Lys  
450

<210> 117  
<211> 452  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Тяжелая цепь C40M62

<400> 117

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

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

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

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

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Glu | Leu | Ser | Ser | Leu | Arg | Ser | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys | 85  | 90  | 95  |
| Ala | Arg | Val | Ala | Asn | Ala | Ala | Tyr | Phe | Arg | Ser | Gly | Leu | Asp | Tyr | Trp | 100 | 105 | 110 |
| Gly | Gln | Gly | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | 115 | 120 | 125 |
| Ser | Val | Phe | Pro | Leu | Ala | Pro | Ser | Ser | Lys | Ser | Thr | Ser | Gly | Gly | Thr | 130 | 135 | 140 |
| Ala | Ala | Leu | Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr | Phe | Pro | Glu | Pro | Val | Thr | 145 | 150 | 155 |
| Val | Ser | Trp | Asn | Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser | Gly | Val | His | Thr | Phe | Pro | 165 | 170 | 175 |
| Ala | Val | Leu | Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser | Leu | Ser | Ser | Val | Val | Thr | 180 | 185 | 190 |
| Val | Pro | Ser | Ser | Ser | Leu | Gly | Thr | Gln | Thr | Tyr | Ile | Cys | Asn | Val | Asn | 195 | 200 | 205 |
| His | Lys | Pro | Ser | Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys | Lys | Val | Glu | Pro | Lys | Ser | 210 | 215 | 220 |
| Cys | Asp | Lys | Thr | His | Thr | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | Leu | Leu | 225 | 230 | 235 |
| Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr | Leu | 245 | 250 | 255 |
| Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Val | Ser | 260 | 265 | 270 |
| His | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val | Glu | 275 | 280 | 285 |
| Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Tyr | Asn | Ser | Thr | 290 | 295 | 300 |
| Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | Trp | Leu | Asn | 305 | 310 | 315 |
| Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Ala | Leu | Pro | Ala | Pro | 325 | 330 | 335 |



Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val  
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
385 390 395 400

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

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
435 440 445

Ser Pro Gly Lys  
450

<210> 118  
<211> 454  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Тяжелая цепь C40M59

<400> 118

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

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

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

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

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

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Arg | Glu | Pro | Gly | Tyr | Ser | Ser | Gly | Leu | Ser | Val | Asp | Tyr | Phe | Asp | 100 | 105 | 110 |
| Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys | 115 | 120 | 125 |
| Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Pro | Leu | Ala | Pro | Ser | Ser | Lys | Ser | Thr | Ser | Gly | 130 | 135 | 140 |
| Gly | Thr | Ala | Ala | Leu | Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr | Phe | Pro | Glu | Pro | 145 | 150 | 155 |
| Val | Thr | Val | Ser | Trp | Asn | Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser | Gly | Val | His | Thr | 165 | 170 | 175 |
| Phe | Pro | Ala | Val | Leu | Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser | Leu | Ser | Ser | Val | 180 | 185 | 190 |
| Val | Thr | Val | Pro | Ser | Ser | Ser | Leu | Gly | Thr | Gln | Thr | Tyr | Ile | Cys | Asn | 195 | 200 | 205 |
| Val | Asn | His | Lys | Pro | Ser | Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys | Lys | Val | Glu | Pro | 210 | 215 | 220 |
| Lys | Ser | Cys | Asp | Lys | Thr | His | Thr | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | 225 | 230 | 235 |
| Leu | Leu | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | 245 | 250 | 255 |
| Thr | Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | 260 | 265 | 270 |
| Val | Ser | His | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | 275 | 280 | 285 |
| Val | Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Tyr | Asn | 290 | 295 | 300 |
| Ser | Thr | Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | Trp | 305 | 310 | 315 |
| Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Ala | Leu | Pro | 325 | 330 | 335 |
| Ala | Pro | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | Glu | 340 | 345 | 350 |

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn  
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
385 390 395 400

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

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys  
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
450

<210> 119  
<211> 449  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Тяжелая цепь C40M58

<400> 119

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

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

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

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

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

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|
| Ala | Arg | Gly | Pro | Ala | Tyr | Thr | Ile | Val | Phe | Asp | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly |  |  |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |  |  |
| Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | Ser | Val | Phe |  |  |
|     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |  |  |
| Pro | Leu | Ala | Pro | Ser | Ser | Lys | Ser | Thr | Ser | Gly | Gly | Thr | Ala | Ala | Leu |  |  |
|     | 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |  |  |
| Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr | Phe | Pro | Glu | Pro | Val | Thr | Val | Ser | Trp |  |  |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |  |  |
| Asn | Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser | Gly | Val | His | Thr | Phe | Pro | Ala | Val | Leu |  |  |
|     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     |     | 175 |  |  |
| Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser | Leu | Ser | Ser | Val | Val | Thr | Val | Pro | Ser |  |  |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |  |  |
| Ser | Ser | Leu | Gly | Thr | Gln | Thr | Tyr | Ile | Cys | Asn | Val | Asn | His | Lys | Pro |  |  |
|     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |  |  |
| Ser | Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys | Lys | Val | Glu | Pro | Lys | Ser | Cys | Asp | Lys |  |  |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |  |  |
| Thr | His | Thr | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | Leu | Leu | Gly | Gly | Pro |  |  |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |  |  |
| Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr | Leu | Met | Ile | Ser |  |  |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |  |  |
| Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Val | Ser | His | Glu | Asp |  |  |
|     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     |     | 270 |     |  |  |
| Pro | Glu | Val | Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val | Glu | Val | His | Asn |  |  |
|     |     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |  |  |
| Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Tyr | Asn | Ser | Thr | Tyr | Arg | Val |  |  |
|     | 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |  |  |
| Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu |  |  |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |  |  |
| Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Ala | Leu | Pro | Ala | Pro | Ile | Glu | Lys |  |  |
|     |     |     |     | 325 |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |  |  |
| Thr | Ile | Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | Glu | Pro | Gln | Val | Tyr | Thr |  |  |
|     |     |     | 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     | 350 |     |     |  |  |

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
355 360 365

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

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
420 425 430

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

Lys

<210> 120  
<211> 449  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Тяжелая цепь C40M56

<400> 120

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Pro Val Tyr Ser Leu Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | 115 | 120 | 125 |
| Pro | Leu | Ala | Pro | Ser | Ser | Lys | Ser | Thr | Ser | Gly | Gly | Thr | Ala | Ala | Leu | 130 | 135 | 140 |
| Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr | Phe | Pro | Glu | Pro | Val | Thr | Val | Ser | Trp | 145 | 150 | 155 |
| Asn | Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser | Gly | Val | His | Thr | Phe | Pro | Ala | Val | Leu | 165 | 170 | 175 |
| Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser | Leu | Ser | Ser | Val | Val | Thr | Val | Pro | Ser | 180 | 185 | 190 |
| Ser | Ser | Leu | Gly | Thr | Gln | Thr | Tyr | Ile | Cys | Asn | Val | Asn | His | Lys | Pro | 195 | 200 | 205 |
| Ser | Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys | Lys | Val | Glu | Pro | Lys | Ser | Cys | Asp | Lys | 210 | 215 | 220 |
| Thr | His | Thr | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | Leu | Leu | Gly | Gly | Pro | 225 | 230 | 235 |
| Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr | Leu | Met | Ile | Ser | 245 | 250 | 255 |
| Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Val | Ser | His | Glu | Asp | 260 | 265 | 270 |
| Pro | Glu | Val | Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val | Glu | Val | His | Asn | 275 | 280 | 285 |
| Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Tyr | Asn | Ser | Thr | Tyr | Arg | Val | 290 | 295 | 300 |
| Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | 305 | 310 | 315 |
| Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Ala | Leu | Pro | Ala | Pro | Ile | Glu | Lys | 325 | 330 | 335 |
| Thr | Ile | Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | Glu | Pro | Gln | Val | Tyr | Thr | 340 | 345 | 350 |
| Leu | Pro | Pro | Ser | Arg | Glu | Glu | Met | Thr | Lys | Asn | Gln | Val | Ser | Leu | Thr | 355 | 360 | 365 |

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

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
420 425 430

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

Lys

<210> 121  
<211> 454  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Тяжелая цепь C40M55

<400> 121

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Arg Arg Tyr Gly Ile Gly Arg Tyr Gly Phe Asp  
100 105 110

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys | 115 | 120 | 125 |     |
| Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Pro | Leu | Ala | Pro | Ser | Ser | Lys | Ser | Thr | Ser | Gly | 130 | 135 | 140 |     |
| Gly | Thr | Ala | Ala | Leu | Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr | Phe | Pro | Glu | Pro | 145 | 150 | 155 | 160 |
| Val | Thr | Val | Ser | Trp | Asn | Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser | Gly | Val | His | Thr | 165 | 170 | 175 |     |
| Phe | Pro | Ala | Val | Leu | Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser | Leu | Ser | Ser | Val | 180 | 185 | 190 |     |
| Val | Thr | Val | Pro | Ser | Ser | Ser | Leu | Gly | Thr | Gln | Thr | Tyr | Ile | Cys | Asn | 195 | 200 | 205 |     |
| Val | Asn | His | Lys | Pro | Ser | Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys | Lys | Val | Glu | Pro | 210 | 215 | 220 |     |
| Lys | Ser | Cys | Asp | Lys | Thr | His | Thr | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | 225 | 230 | 235 | 240 |
| Leu | Leu | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | 245 | 250 | 255 |     |
| Thr | Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | 260 | 265 | 270 |     |
| Val | Ser | His | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | 275 | 280 | 285 |     |
| Val | Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Tyr | Asn | 290 | 295 | 300 |     |
| Ser | Thr | Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | Trp | 305 | 310 | 315 | 320 |
| Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Ala | Leu | Pro | 325 | 330 | 335 |     |
| Ala | Pro | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | Glu | 340 | 345 | 350 |     |
| Pro | Gln | Val | Tyr | Thr | Leu | Pro | Pro | Ser | Arg | Glu | Glu | Met | Thr | Lys | Asn | 355 | 360 | 365 |     |



Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
385 390 395 400

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

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys  
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
450

<210> 122  
<211> 449  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Тяжелая цепь C40M51

<400> 122

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

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

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

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

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

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

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

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Pro | Leu | Ala | Pro | Ser | Ser | Lys | Ser | Thr | Ser | Gly | Gly | Thr | Ala | Ala | Leu | 130 | 135 | 140 |     |
| Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr | Phe | Pro | Glu | Pro | Val | Thr | Val | Ser | Trp | 145 | 150 | 155 | 160 |
| Asn | Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser | Gly | Val | His | Thr | Phe | Pro | Ala | Val | Leu | 165 | 170 | 175 |     |
| Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser | Leu | Ser | Ser | Val | Val | Thr | Val | Pro | Ser | 180 | 185 | 190 |     |
| Ser | Ser | Leu | Gly | Thr | Gln | Thr | Tyr | Ile | Cys | Asn | Val | Asn | His | Lys | Pro | 195 | 200 | 205 |     |
| Ser | Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys | Lys | Val | Glu | Pro | Lys | Ser | Cys | Asp | Lys | 210 | 215 | 220 |     |
| Thr | His | Thr | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | Leu | Leu | Gly | Gly | Pro | 225 | 230 | 235 | 240 |
| Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr | Leu | Met | Ile | Ser | 245 | 250 | 255 |     |
| Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Val | Ser | His | Glu | Asp | 260 | 265 | 270 |     |
| Pro | Glu | Val | Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val | Glu | Val | His | Asn | 275 | 280 | 285 |     |
| Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Tyr | Asn | Ser | Thr | Tyr | Arg | Val | 290 | 295 | 300 |     |
| Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | 305 | 310 | 315 | 320 |
| Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Ala | Leu | Pro | Ala | Pro | Ile | Glu | Lys | 325 | 330 | 335 |     |
| Thr | Ile | Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | Glu | Pro | Gln | Val | Tyr | Thr | 340 | 345 | 350 |     |
| Leu | Pro | Pro | Ser | Arg | Glu | Glu | Met | Thr | Lys | Asn | Gln | Val | Ser | Leu | Thr | 355 | 360 | 365 |     |
| Cys | Leu | Val | Lys | Gly | Phe | Tyr | Pro | Ser | Asp | Ile | Ala | Val | Glu | Trp | Glu | 370 | 375 | 380 |     |

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
420 425 430

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

Lys

<210> 123  
<211> 451  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Тяжелая цепь C40M18

<400> 123

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

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

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

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

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

Ala Lys Glu Gly Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly  
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser  
115 120 125

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|
| Val | Phe | Pro | Leu | Ala | Pro | Ser | Ser | Lys | Ser | Thr | Ser | Gly | Gly | Thr | Ala |  |  |
| 130 |     |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |  |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Ala | Leu | Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr | Phe | Pro | Glu | Pro | Val | Thr | Val |  |  |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |  |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Ser | Trp | Asn | Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser | Gly | Val | His | Thr | Phe | Pro | Ala |  |  |
|     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |  |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Val | Leu | Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser | Leu | Ser | Ser | Val | Val | Thr | Val |  |  |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |  |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Pro | Ser | Ser | Ser | Leu | Gly | Thr | Gln | Thr | Tyr | Ile | Cys | Asn | Val | Asn | His |  |  |
|     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |  |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Lys | Pro | Ser | Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys | Lys | Val | Glu | Pro | Lys | Ser | Cys |  |  |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |  |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Asp | Lys | Thr | His | Thr | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | Leu | Leu | Gly |  |  |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |  |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr | Leu | Met |  |  |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |  |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Val | Ser | His |  |  |
|     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |  |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val | Glu | Val |  |  |
|     |     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |  |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Tyr | Asn | Ser | Thr | Tyr |  |  |
|     | 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |  |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | Trp | Leu | Asn | Gly |  |  |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |  |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Ala | Leu | Pro | Ala | Pro | Ile |  |  |
|     |     |     |     | 325 |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |  |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Glu | Lys | Thr | Ile | Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | Glu | Pro | Gln | Val |  |  |
|     |     |     | 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     | 350 |     |     |  |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Tyr | Thr | Leu | Pro | Pro | Ser | Arg | Glu | Glu | Met | Thr | Lys | Asn | Gln | Val | Ser |  |  |
|     |     | 355 |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     | 365 |     |     |     |  |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Leu | Thr | Cys | Leu | Val | Lys | Gly | Phe | Tyr | Pro | Ser | Asp | Ile | Ala | Val | Glu |  |  |
|     |     |     |     |     |     | 375 |     |     |     |     | 380 |     |     |     |     |  |  |

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
 385 390 395 400

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

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 435 440 445

Pro Gly Lys  
 450

<210> 124  
 <211> 451  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Тяжелая цепь C40M17

<400> 124

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

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

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

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

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

Ala Lys Glu Gly Gly Lys Tyr Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly  
 100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser  
 115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala  
 130 135 140

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Leu | Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr | Phe | Pro | Glu | Pro | Val | Thr | Val |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Trp | Asn | Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser | Gly | Val | His | Thr | Phe | Pro | Ala |
|     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Leu | Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser | Leu | Ser | Ser | Val | Val | Thr | Val |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Pro | Ser | Ser | Ser | Leu | Gly | Thr | Gln | Thr | Tyr | Ile | Cys | Asn | Val | Asn | His |
|     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Pro | Ser | Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys | Lys | Val | Glu | Pro | Lys | Ser | Cys |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asp | Lys | Thr | His | Thr | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | Leu | Leu | Gly |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr | Leu | Met |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Val | Ser | His |
|     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val | Glu | Val |
|     |     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Tyr | Asn | Ser | Thr | Tyr |
|     | 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | Trp | Leu | Asn | Gly |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Ala | Leu | Pro | Ala | Pro | Ile |
|     |     |     |     | 325 |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Lys | Thr | Ile | Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | Glu | Pro | Gln | Val |
|     |     |     | 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     | 350 |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Tyr | Thr | Leu | Pro | Pro | Ser | Arg | Glu | Glu | Met | Thr | Lys | Asn | Gln | Val | Ser |
|     |     | 355 |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     | 365 |     |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Thr | Cys | Leu | Val | Lys | Gly | Phe | Tyr | Pro | Ser | Asp | Ile | Ala | Val | Glu |
|     | 370 |     |     |     |     | 375 |     |     |     |     | 380 |     |     |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Trp | Glu | Ser | Asn | Gly | Gln | Pro | Glu | Asn | Asn | Tyr | Lys | Thr | Thr | Pro | Pro |
| 385 |     |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     | 400 |

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

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
435 440 445

Pro Gly Lys  
450

<210> 125  
<211> 451  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Тяжелая цепь C40M12

<400> 125

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 Gly Ser Tyr  
20 25 30

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

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

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

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

Ala Lys Glu Gly Gly Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly  
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser  
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala  
130 135 140

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



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

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 435 440 445

Pro Gly Lys  
 450

<210> 126  
 <211> 446  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Тяжелая цепь C40M9

<400> 126

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|
| Ala | Leu | Thr | Ser | Gly | Val | His | Thr | Phe | Pro | Ala | Val | Leu | Gln | Ser | Ser |  |  |
|     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |  |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Gly | Leu | Tyr | Ser | Leu | Ser | Ser | Val | Val | Thr | Val | Pro | Ser | Ser | Ser | Leu |  |  |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |  |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Gly | Thr | Gln | Thr | Tyr | Ile | Cys | Asn | Val | Asn | His | Lys | Pro | Ser | Asn | Thr |  |  |
|     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |  |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Lys | Val | Asp | Lys | Lys | Val | Glu | Pro | Lys | Ser | Cys | Asp | Lys | Thr | His | Thr |  |  |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |  |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | Leu | Leu | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe |  |  |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |  |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr | Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro |  |  |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |  |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Val | Ser | His | Glu | Asp | Pro | Glu | Val |  |  |
|     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |  |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val | Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr |  |  |
|     |     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |  |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Tyr | Asn | Ser | Thr | Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val |  |  |
|     | 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |  |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys |  |  |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |  |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Ala | Leu | Pro | Ala | Pro | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser |  |  |
|     |     |     |     | 325 |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |  |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | Glu | Pro | Gln | Val | Tyr | Thr | Leu | Pro | Pro |  |  |
|     |     |     | 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     | 350 |     |     |  |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Ser | Arg | Glu | Glu | Met | Thr | Lys | Asn | Gln | Val | Ser | Leu | Thr | Cys | Leu | Val |  |  |
|     |     | 355 |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     | 365 |     |     |     |  |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Lys | Gly | Phe | Tyr | Pro | Ser | Asp | Ile | Ala | Val | Glu | Trp | Glu | Ser | Asn | Gly |  |  |
|     | 370 |     |     |     |     | 375 |     |     |     |     | 380 |     |     |     |     |  |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Gln | Pro | Glu | Asn | Asn | Tyr | Lys | Thr | Thr | Pro | Pro | Val | Leu | Asp | Ser | Asp |  |  |
| 385 |     |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     | 400 |  |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Gly | Ser | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser | Lys | Leu | Thr | Val | Asp | Lys | Ser | Arg | Trp |  |  |
|     |     |     |     | 405 |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |  |  |

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

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

<210> 127  
<211> 446  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Тяжелая цепь C40M105

<400> 127

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

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

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

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

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val 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 Gly Phe Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 128

<211> 446

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Тяжелая цепь C40M121

<400> 128

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

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

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

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

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val 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 Lys Gly Phe Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 129

<211> 446

<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Тяжелая цепь C40M126

<400> 129

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

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

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

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

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val 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 Lys Gly Phe Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

|       |                                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-------|----------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Cys   | Pro                              | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | Leu | Leu | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe |
| 225   |                                  |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |
|       |                                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Leu   | Phe                              | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr | Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro |
|       |                                  |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |
|       |                                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Glu   | Val                              | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Val | Glu | His | Glu | Asp | Pro | Glu | Val |
|       |                                  |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |
|       |                                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Lys   | Phe                              | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val | Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr |
|       |                                  | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |
|       |                                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Lys   | Pro                              | Arg | Glu | Glu | Gln | Tyr | Asn | Ser | Thr | Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val |
|       | 290                              |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |
|       |                                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Leu   | Thr                              | Val | Leu | His | Gln | Asp | Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys |
| 305   |                                  |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |
|       |                                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Lys   | Val                              | Ser | Asn | Lys | Ala | Leu | Pro | Ala | Pro | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser |
|       |                                  |     | 325 |     |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |
|       |                                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Lys   | Ala                              | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | Glu | Pro | Gln | Val | Tyr | Thr | Leu | Pro | Pro |
|       |                                  |     | 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     | 350 |     |     |
|       |                                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Ser   | Arg                              | Glu | Glu | Met | Thr | Lys | Asn | Gln | Val | Ser | Leu | Thr | Cys | Leu | Val |
|       |                                  | 355 |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     | 365 |     |     |     |
|       |                                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Lys   | Gly                              | Phe | Tyr | Pro | Ser | Asp | Ile | Ala | Val | Glu | Trp | Glu | Ser | Asn | Gly |
|       | 370                              |     |     |     |     | 375 |     |     |     |     | 380 |     |     |     |     |
|       |                                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Gln   | Pro                              | Glu | Asn | Asn | Tyr | Lys | Thr | Thr | Pro | Pro | Val | Leu | Asp | Ser | Asp |
| 385   |                                  |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     | 400 |
|       |                                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Gly   | Ser                              | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser | Lys | Leu | Thr | Val | Asp | Lys | Ser | Arg | Trp |
|       |                                  |     |     | 405 |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |
|       |                                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Gln   | Gln                              | Gly | Asn | Val | Phe | Ser | Cys | Ser | Val | Met | His | Glu | Ala | Leu | His |
|       |                                  |     | 420 |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     | 430 |     |     |
|       |                                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Asn   | His                              | Tyr | Thr | Gln | Lys | Ser | Leu | Ser | Leu | Ser | Pro | Gly | Lys |     |     |
|       |                                  | 435 |     |     |     |     | 440 |     |     |     |     | 445 |     |     |     |
|       |                                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <210> | 130                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <211> | 215                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <212> | PRT                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <213> | Искусственная последовательность |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|       |                                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <220> |                                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <223> | Легкая цепь C40M67               |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |



<400> 130

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 Lys Asn Ser  
20 25 30

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

Ile Tyr Thr 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 Ser Ser Ala Pro Pro  
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala  
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser  
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu  
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser  
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu  
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val  
180 185 190

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210 215

<210> 131

<211> 220

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Легкая цепь C40M66

<400> 131

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 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 Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

<210> 132

<211> 214

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Легкая цепь C40M59

<400> 132

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210

<210> 133

<211> 212

<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Легкая цепь C40M18

<400> 133

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

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

Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Val Val Ile Tyr  
35 40 45

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met  
65 70 75 80

Asp Glu Ala Tyr Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Val Ser Ser Thr Val Val  
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala  
100 105 110

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn  
115 120 125

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val  
130 135 140

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu  
145 150 155 160

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser  
165 170 175

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser  
180 185 190

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

Thr Glu Cys Ser  
210

<210> 134  
<211> 212  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Легкая цепь C40M17

<400> 134

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

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

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

Gln Asp Ser Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met  
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Ala Ser Ser Thr Val Val  
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala  
100 105 110

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn  
115 120 125

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val  
130 135 140

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu  
145 150 155 160

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser  
165 170 175

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser  
180 185 190

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

Thr Glu Cys Ser  
210

<210> 135  
<211> 212  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Легкая цепь C40M12

<400> 135

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

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

Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Val Val Ile Tyr  
35 40 45

His Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met  
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Thr Val Val  
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala  
100 105 110

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn  
115 120 125

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val  
130 135 140

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu  
145 150 155 160

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser  
165 170 175

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser  
180 185 190

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

Thr Glu Cys Ser  
210

<210> 136  
<211> 216  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Легкая цепь C40M9

<400> 136

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

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr  
20 25 30

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

Met Ile Tyr Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe  
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu  
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser  
85 90 95

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

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

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr  
130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys  
145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr  
165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His  
180 185 190

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

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser  
210 215

<210> 137  
<211> 212  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Легкая цепь C40M102

<400> 137

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

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

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

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met  
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Val Ser Ser Thr Val Val  
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala  
100 105 110

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn  
115 120 125

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val  
130 135 140

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu  
145 150 155 160

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser  
165 170 175

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser  
180 185 190



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

Thr Glu Cys Ser  
210

<210> 138  
<211> 212  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Легкая цепь C40M103

<400> 138

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

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

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

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met  
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Val Ser Ser Thr Val Val  
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala  
100 105 110

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn  
115 120 125

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val  
130 135 140

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu  
145 150 155 160

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser  
165 170 175

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser  
180 185 190

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

Thr Glu Cys Ser  
210

<210> 139  
<211> 212  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Легкая цепь C40M104

<400> 139

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

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

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Val Val Ile Tyr  
35 40 45

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met  
65 70 75 80

Asp Glu Ala Tyr Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Val Ser Ser Thr Val Val  
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala  
100 105 110

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn  
115 120 125

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val  
130 135 140

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu  
145 150 155 160

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser  
165 170 175

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser  
180 185 190

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

Thr Glu Cys Ser  
210

<210> 140  
<211> 1347  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> ДНК NC C40M67

<400> 140  
gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg 60  
agctgcgcgg cgagcggctt taccttttagc gactatgcga tgaactgggt gcgccaggcg 120  
ccgggcaaaag gcctggaatg ggtgagcggg atcaagagcg gcggtagctc caaatattat 180  
gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat 240  
ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcgggtgt attattgcgc gaaacacgtt 300  
gacttttata gggccttgga ctattggggc cagggcaccc tggtagaccgt gagcagcgcc 360  
tccaccaagg gcccatcggg cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc 420  
acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 480  
aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttccccg ctgtcctaca gtccctcagga 540  
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac 600  
atctgcaacg tgaatcaca gccagcaac accaagggtg acaagaaagt tgagcccaaa 660  
tcttgtgaca aaactcacac atgccaccg tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg 720  
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccttgag 780  
gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 840  
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 900  
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcacgctc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 960  
tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020  
gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 1080  
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 1140  
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1200  
gactccgacg gtccttctt cctctacagc aagctcacg tggacaagag cagggtggcag 1260  
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1320

aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa

1347

<210> 141

<211> 1356

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ДНК NC C40M66

<400> 141

|             |             |             |            |             |             |      |
|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|------|
| cagggtgcagc | tggtgcagag  | cggcgcgga   | gtgaaaaaac | cgggcagcag  | cgtgaaagtg  | 60   |
| agctgcaaag  | cgagcggcgg  | caccttttagc | agctatgcga | ttagctgggt  | gcgccaggcg  | 120  |
| ccggggccagg | gcctggaatg  | gatgggcggc  | attattccga | tttttggcac  | cgcgaaactat | 180  |
| gcgcagaaat  | ttcagggccg  | cgtgaccatt  | accgcggatg | aaagcaccag  | caccgcgtat  | 240  |
| atggaactga  | gcagcctgcg  | cagcgaagat  | accgcggtgt | attattgcgc  | gcgcgttcgg  | 300  |
| tattcggcgt  | ggtatagga   | ctctttggac  | tattggggcc | agggcaccct  | ggtgacagtc  | 360  |
| tcgagtgcct  | ccaccaaggg  | cccatcggtc  | ttccccctgg | caccctcctc  | caagagcacc  | 420  |
| tctggggggca | cagcggccct  | gggctgcctg  | gtcaaggact | acttccccga  | accggtgacg  | 480  |
| gtgtcgtgga  | actcaggcgc  | cctgaccagc  | ggcgtgcaca | ccttccccggc | tgtcctacag  | 540  |
| tcctcaggac  | tctactccct  | cagcagcgtg  | gtgaccgtgc | cctccagcag  | cttgggcacc  | 600  |
| cagacctaca  | tctgcaacgt  | gaatcacaag  | cccagcaaca | ccaaggtgga  | caagaaagtt  | 660  |
| gagcccaa    | aatcttgacaa | aactcacaca  | tgcccaccgt | gcccagcacc  | tgaactcctg  | 720  |
| gggggaccgt  | cagtcttcct  | cttcccccca  | aaaccaagg  | acaccctcat  | gatctcccg   | 780  |
| accctgagg   | tcacatgcgt  | ggtggtggac  | gtgagccacg | aagaccctga  | ggtcaagttc  | 840  |
| aactggtacg  | tggacggcgt  | ggaggtgcat  | aatgccaaga | caaagccgcg  | ggaggagcag  | 900  |
| tacaacagca  | cgtaccgtgt  | ggtcagcgtc  | ctcaccgtcc | tgcaccagga  | ctggctgaat  | 960  |
| ggcaaggagt  | acaagtgcaa  | ggtctccaac  | aaagccctcc | cagcccccat  | cgagaaaacc  | 1020 |
| atctccaaag  | ccaaagggca  | gccccgagaa  | ccacaggtgt | acaccctgcc  | cccatcccg   | 1080 |
| gaggagatga  | ccaagaacca  | ggtcagcctg  | acctgcctgg | tcaaaggctt  | ctatcccagc  | 1140 |
| gacatcgccg  | tggagtggga  | gagcaatggg  | cagccggaga | acaactacaa  | gaccacgcct  | 1200 |
| cccgtgctgg  | actccgacgg  | ctccttcttc  | ctctacagca | agctcacctg  | ggacaagagc  | 1260 |
| aggtggcagc  | aggggaacgt  | cttctcatgc  | tccgtgatgc | atgaggctct  | gcacaaccac  | 1320 |
| tacacgcaga  | agagcctctc  | cctgtctccg  | ggtaaa     |             |             | 1356 |

<210> 142

<211> 1356

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ДНК НС С40М63

<400> 142

|             |             |            |            |            |             |      |
|-------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|------|
| caggtgcagc  | tggtgcagag  | cggcgcgga  | gtgaaaaaac | cgggcagcag | cgtgaaagtg  | 60   |
| agctgcaaag  | cgagcggcgg  | cacctttagc | agctatgcga | ttagctgggt | gcgccaggcg  | 120  |
| ccggggccagg | gcctggaatg  | gatgggcggc | attattccga | tttttggcac | cgcgaaactat | 180  |
| gcgcagaaat  | ttcaggggccg | cgtgaccatt | accgcggatg | aaagcaccag | caccgcgtat  | 240  |
| atggaactga  | gcagcctgcg  | cagcgaagat | accgcggtgt | attattgcgc | gcgcgtaggc  | 300  |
| catccggctt  | ggtggcgtga  | ttcgttggac | tattggggcc | agggcacctt | ggtgaccgtg  | 360  |
| agcagcgcct  | ccaccaaggg  | cccatcggtc | ttccccctgg | caccctcttc | caagagcacc  | 420  |
| tctgggggca  | cagcggccct  | gggctgcctg | gtcaaggact | acttccccga | accggtgacg  | 480  |
| gtgtcgtgga  | actcaggcgc  | cctgaccagc | ggcgtgcaca | ccttccccgg | tgtcctacag  | 540  |
| tcctcaggac  | tctactccct  | cagcagcgtg | gtgaccgtgc | cctccagcag | cttgggcacc  | 600  |
| cagacctaca  | tctgcaacgt  | gaatcacaag | cccagcaaca | ccaagggtga | caagaaagtt  | 660  |
| gagcccaa    | attgtgacaa  | aactcacaca | tgcccaccgt | gccagcacc  | tgaactcctg  | 720  |
| gggggaccgt  | cagtcttctt  | cttcccccca | aaacccaagg | acacctcat  | gatctcccg   | 780  |
| acctctgagg  | tcacatgcgt  | ggtggtggac | gtgagccacg | aagacctga  | ggtcaagttc  | 840  |
| aactggtacg  | tggaaggcgt  | ggaggtgcat | aatgccaaga | caaagccgcg | ggaggagcag  | 900  |
| tacaacagca  | cgtaccgtgt  | ggtcagcgtc | ctcacgtcc  | tgcaccagga | ctggctgaat  | 960  |
| ggcaaggagt  | acaagtgcaa  | ggtctccaac | aaagccctcc | cagcccccat | cgagaaaacc  | 1020 |
| atctccaaag  | caaagggca   | gccccgagaa | ccacaggtgt | acacctgcc  | cccatcccg   | 1080 |
| gaggagatga  | ccaagaacca  | ggtcagcctg | acctgcctgg | tcaaaggctt | ctatcccagc  | 1140 |
| gacatgcg    | tggaagtggg  | gagcaatggg | cagccggaga | acaactacaa | gaccacgcct  | 1200 |
| cccgtgctgg  | actccgacgg  | ctccttcttc | ctctacagca | agctcaccgt | ggacaagagc  | 1260 |
| aggtggcagc  | aggggaacgt  | cttctcatgc | tccgtgatgc | atgaggctct | gcacaaccac  | 1320 |
| tacacgcaga  | agagcctctc  | cctgtctccg | ggtaaa     |            |             | 1356 |

<210> 143

<211> 1356

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ДНК НС С40М62

<400> 143

|            |            |            |            |            |            |     |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| caggtgcagc | tggtgcagag | cggcgcgga  | gtgaaaaaac | cgggcagcag | cgtgaaagtg | 60  |
| agctgcaaag | cgagcggcgg | cacctttagc | agctatgcga | ttagctgggt | gcgccaggcg | 120 |

|                                                                     |      |
|---------------------------------------------------------------------|------|
| ccggggccagg gcctggaatg gatgggcggc attattccga tttttggcac cgcgaaactat | 180  |
| gcgcagaaat ttcagggccg cgtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat   | 240  |
| atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcgttgcc   | 300  |
| aacgctgcgt attttaggtc tggcttggac tattggggcc agggcaccct ggtgaccgtg   | 360  |
| agcagcgcct ccaccaaggg cccatcggtc ttccccctgg caccctcctc caagagcacc   | 420  |
| tctgggggca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg   | 480  |
| gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag   | 540  |
| tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc   | 600  |
| cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaagtt   | 660  |
| gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccacgt gccagcacc tgaactcctg     | 720  |
| gggggaccgt cagtcttctt cttcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg    | 780  |
| accctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc    | 840  |
| aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag   | 900  |
| tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat    | 960  |
| ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc   | 1020 |
| atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg   | 1080 |
| gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc   | 1140 |
| gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct   | 1200 |
| cccgtgctgg actccgacgg ctcttctctt ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc   | 1260 |
| aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac   | 1320 |
| tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa                             | 1356 |

<210> 144  
 <211> 1362  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ДНК NC C40M59

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 144                                                         |     |
| caggtgcagc tgggtgcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg | 60  |
| agctgcaaag cgagcggcgg caccttcagc tcctactgga ttagctgggt gcgccaggcg | 120 |
| ccggggccagg gcctggaatg gatgggctac attattccga tcagtggcac tgcccgtac | 180 |
| gcgcagaaat ttcagggccg cgtgaccatt accgctgatg aaagcaccag caccgcgtat | 240 |
| atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcgaacca | 300 |
| ggctacagta gtggcctgag cgttgactac tttgattact ggggccaggg caccctggtg | 360 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| acagtctcga gtgcctccac caagggccca tcggtcttcc ccctggcacc ctccctccaag | 420  |
| agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgcttggtca aggactactt ccccgaaaccg | 480  |
| gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccttg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc  | 540  |
| ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtgggtga ccgtgccctc cagcagcttg | 600  |
| ggcaccaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag   | 660  |
| aaagttgagc ccaaattcttg tgacaaaact cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa | 720  |
| ctcctggggg gaccgtcagt cttcctcttc ccccaaaaac ccaaggacac cctcatgac   | 780  |
| tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc  | 840  |
| aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag  | 900  |
| gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg  | 960  |
| ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag  | 1020 |
| aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca  | 1080 |
| tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctgggtcaa aggcttctat | 1140 |
| cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc  | 1200 |
| acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttctctt acagcaagct caccgtggac  | 1260 |
| aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac  | 1320 |
| aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tctccgggta aa                     | 1362 |

<210> 145  
 <211> 1347  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ДНК NC C40M58

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 145                                                          |     |
| gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg  | 60  |
| agctgcgcgg cgagcggctt taccttttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaggcg | 120 |
| ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcgcg atcagcggct ccggtggctc cacatattat  | 180 |
| gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt tcacgagata acagcaaaaa caccctgtat  | 240 |
| ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcgggtcca | 300 |
| gcatacacta tcgtttttga ttattggggc cagggcacc cttgtgacagt ctcgagtgcc  | 360 |
| tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc  | 420 |
| acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg  | 480 |
| aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttccccg ctgtcctaca gtccctcagga | 540 |
| ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac  | 600 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| atctgcaacg tgaatcaciaa gccagcaac accaaggtgg acaagaaagt tgagcccaaa  | 660  |
| tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg  | 720  |
| tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag gacaccctca tgatctcccg gaccctgag    | 780  |
| gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac | 840  |
| gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc  | 900  |
| acgtaccgtg tggtcagcgt cctcacgctc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag  | 960  |
| tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa  | 1020 |
| gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg  | 1080 |
| accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc  | 1140 |
| gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgctgctg | 1200 |
| gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag  | 1260 |
| caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag  | 1320 |
| aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa                                      | 1347 |

<210> 146  
 <211> 1347  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ДНК NC C40M56

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 146                                                          |     |
| gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg  | 60  |
| agctgcgcgg cgagcggctt taccttttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaggcg | 120 |
| ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcgcg atcagcggct ccggtggctc cacatattat  | 180 |
| gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt tcacgagata acagcaaaaa caccctgtat  | 240 |
| ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcggctct  | 300 |
| gtttattctc tggtttttga ctactggggc cagggcaccc tgggtgacagt ctcgagtgcc | 360 |
| tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc  | 420 |
| acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg  | 480 |
| aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttccccg ctgtcctaca gtccctcagga | 540 |
| ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac  | 600 |
| atctgcaacg tgaatcaciaa gccagcaac accaaggtgg acaagaaagt tgagcccaaa  | 660 |
| tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg  | 720 |
| tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag gacaccctca tgatctcccg gaccctgag    | 780 |
| gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac | 840 |



|                                                                   |      |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc | 900  |
| acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag | 960  |
| tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa | 1020 |
| gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg | 1080 |
| accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc | 1140 |
| gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg | 1200 |
| gactccgacg gtccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag  | 1260 |
| caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag | 1320 |
| aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa                                     | 1347 |

<210> 147  
 <211> 1362  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ДНК NC C40M55

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| <400> 147                                                          |      |
| caggtgcagc tgggtgcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg  | 60   |
| agctgcaaag cgagcggcgg caccttcagc agctatgcga ttagctgggt gcgccaggcg  | 120  |
| ccgggccagg gcctggaatg gatgggcggc attattccga tttttggcac cgctaactac  | 180  |
| gcgcagaaat ttcagggccg cgtgaccatt accgctgatg aaagcaccag caccgcgtat  | 240  |
| atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcgatggt  | 300  |
| tatcggcggg atggcatcgg tcgttacggg ttcgattatt ggggccaggg caccctgggtg | 360  |
| acagtctcga gtgcctccac caagggccca tcggctcttc ccctggcacc ctctccaag   | 420  |
| agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgccctggta aggactactt cccgaaccg   | 480  |
| gtgacgggtg cgtggaactc aggcgccctg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc  | 540  |
| ctacagtctt caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg  | 600  |
| ggcaccaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag   | 660  |
| aaagttgagc ccaaattcttg tgacaaaact cacacatgcc caccgtgcc agcacctgaa  | 720  |
| ctctggggg gaccgtcagt cttcctcttc cccccaaac ccaaggacac cctcatgatc    | 780  |
| tcccggacc ctgaggtcac atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc   | 840  |
| aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag  | 900  |
| gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg  | 960  |
| ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctccagc ccccatcgag   | 1020 |
| aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca  | 1080 |

|                                                                      |      |
|----------------------------------------------------------------------|------|
| tcccgggagg agatgaccaa gaaccagggtc agcctgacct gcctgggtcaa aggccttctat | 1140 |
| cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc    | 1200 |
| acgcctcccc tgctggactc cgacgggtcc ttcttctctt acagcaagct caccgtggac    | 1260 |
| aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac    | 1320 |
| aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tctccgggta aa                       | 1362 |

<210> 148  
 <211> 1347  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ДНК NC C40M51

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| <400> 148                                                          |      |
| gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg  | 60   |
| agctgcgcgg cgagcggctt taccttttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaggcg | 120  |
| ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcgcg atcagcgggt ccggtggctc cacatattat  | 180  |
| gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt tcacgagata acagcaaaaa caccctgtat  | 240  |
| ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcggccca  | 300  |
| gtttattcta gcgttttcga ctattggggc cagggcaccc tggtagacagt ctcgagtgcc | 360  |
| tccaccaagg gcccatcggc cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc  | 420  |
| acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg  | 480  |
| aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttccccg ctgtcctaca gtccctcagga | 540  |
| ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac  | 600  |
| atctgcaacg tgaatcacia gccagcaac accaagggtg acaagaaagt tgagcccaaa   | 660  |
| tcttgtgaca aaactcacac atgccaccg tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg   | 720  |
| tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag gacaccctca tgatctcccg gacccttag    | 780  |
| gtcacatgcg tgggtggtga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac  | 840  |
| gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc  | 900  |
| acgtaccgtg tggtcagcgt cctcacgctc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag  | 960  |
| tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa  | 1020 |
| gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccc ggaggagatg  | 1080 |
| accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc  | 1140 |
| gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg  | 1200 |
| gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag cagggtggcag | 1260 |
| caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag  | 1320 |

aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa

1347

<210> 149

<211> 1353

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ДНК NC C40M18

<400> 149

|                                                                     |      |
|---------------------------------------------------------------------|------|
| gaggtgcagc tgggtggaatc tggcggagga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg  | 60   |
| tcttgtgccg ccagcggcctt caccttcagc agctacgcta tgagctgggt ccgacaggcc  | 120  |
| cctggcaagg gactggaatg ggtgtccatc atcaacaaca acgtgggccg gacctactac   | 180  |
| gccgacagcg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac   | 240  |
| ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actattgtgc caaagagggc   | 300  |
| ggcgattact actactacgg catggacgtg tggggccagg gcaccaccgt gacagtgtca   | 360  |
| tctgcctcca ccaagggccc atcgggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct  | 420  |
| gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg   | 480  |
| tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc   | 540  |
| tcaggactct actccctcag cagcgtgggt accgtgccct ccagcagctt gggcaccacg   | 600  |
| acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag   | 660  |
| cccaaattctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg  | 720  |
| ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc     | 780  |
| cctgaggtca catgcgtggg ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac   | 840  |
| tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac   | 900  |
| aacagcacgt accgtgtggg cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc   | 960  |
| aaggagtaca agtgcaagggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc   | 1020 |
| tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgagg     | 1080 |
| gagatgacca agaaccagggt cagcctgacc tgcttgggtca aaggcttcta tcccagcgac | 1140 |
| atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc   | 1200 |
| gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg   | 1260 |
| tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggtcttgca caaccactac   | 1320 |
| acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa                                | 1353 |

<210> 150

<211> 1353

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ДНК НС С40М17

<400> 150

|            |            |            |            |            |            |      |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------|
| gaggtgcagc | tggtggaatc | tggcggagga | ctggtgcagc | ctggcggcag | cctgagactg | 60   |
| tcttgtgccg | ccagcggctt | caccttcagc | agctacgcta | tgagctgggt | ccgacaggcc | 120  |
| cctggcagag | gactcgagtg | ggtgtccacc | atcaacaaca | gcggcggagg | cacctactac | 180  |
| gccgacagcg | tgaagggcag | attcaccatc | agccgggaca | acagcaagaa | caccctgtac | 240  |
| ctgcacatga | acagcctgcg | ggccgaggac | accgccgtgt | actattgtgc | caaagagggc | 300  |
| ggcaagtact | actactatgc | catggacgtg | tggggccagg | gcaccaccgt | gacagtgtca | 360  |
| tctgcctcca | ccaagggccc | atcggctctc | cccctggcac | cctcctccaa | gagcacctct | 420  |
| gggggcacag | cggccctggg | ctgcctggtc | aaggactact | tccccgaacc | ggtgacggtg | 480  |
| tcgtggaact | caggcgccct | gaccagcggc | gtgcacacct | tcccggctgt | cctacagtcc | 540  |
| tcaggactct | actccctcag | cagcgtggtg | accgtgccct | ccagcagctt | gggcacccag | 600  |
| acctacatct | gcaacgtgaa | tcacaagccc | agcaacacca | aggtggacaa | gaaagttgag | 660  |
| cccaaattct | gtgacaaaac | tcacacatgc | ccaccgtgcc | cagcacctga | actcctgggg | 720  |
| ggaccgtcag | tcttctctct | ccccccaaaa | cccaaggaca | ccctcatgat | ctccccgacc | 780  |
| cctgaggtca | catgcgtggg | ggtggacgtg | agccacgaag | accctgaggt | caagttcaac | 840  |
| tggtacgtgg | acggcgtgga | ggtgcataat | gccaaagaaa | agccgcggga | ggagcagtac | 900  |
| aacagcacgt | accgtgtggg | cagcgtcctc | accgtcctgc | accaggactg | gctgaatggc | 960  |
| aaggagtaca | agtgcgaagg | ctccaacaaa | gccctcccag | cccccatcga | gaaaaccatc | 1020 |
| tccaaagcca | aagggcagcc | ccgagaacca | caggtgtaca | ccctgcccc  | atcccgggag | 1080 |
| gagatgacca | agaaccagg  | cagcctgacc | tgcttgggtc | aaggcttcta | tcccagcgac | 1140 |
| atcgccgtgg | agtgggagag | caatgggcag | ccggagaaca | actacaagac | cacgcctccc | 1200 |
| gtgctggact | ccgacggctc | cttcttctct | tacagcaagc | tcaccgtgga | caagagcagg | 1260 |
| tggcagcagg | ggaacgtctt | ctcatgtctc | gtgatgcatg | aggctctgca | caaccactac | 1320 |
| acgcagaaga | gcctctccct | gtctccgggt | aaa        |            |            | 1353 |

<210> 151

<211> 1353

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ДНК НС С40М12

<400> 151

|            |            |            |            |            |            |     |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| gaggtgcagc | tggtggaatc | tggcggagga | ctggtgcagc | ctggcggcag | cctgagactg | 60  |
| tcttgtgccg | ccagcggctt | caccttcggc | agctacgcta | tgagctgggt | ccgacaggcc | 120 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtg atcagcgcaca gcggcggcag aacctactac | 180  |
| gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggact acagcaagaa caccctgtac  | 240  |
| ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actattgtgc caaagagggc  | 300  |
| ggcgattact actactacgg catggacgtg tggggccagg gcaccaccgt gacagtgtca  | 360  |
| tctgcctcca ccaagggccc atcgggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct | 420  |
| gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg  | 480  |
| tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc  | 540  |
| tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcaccacg  | 600  |
| acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag  | 660  |
| cccaaattctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg | 720  |
| ggaccgtcag tcttctctct cccccaaaa cccaaggaca cctcatgat ctcccggacc    | 780  |
| cctgaggtca catgcgtggg ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac  | 840  |
| tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac  | 900  |
| aacagcacgt accgtgtggg cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc  | 960  |
| aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc   | 1020 |
| tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca cctgcccc atcccgggag    | 1080 |
| gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctgggtca aaggcttcta tcccagcgac | 1140 |
| atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc  | 1200 |
| gtgctggact ccgacggctc cttcttcttc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg  | 1260 |
| tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac  | 1320 |
| acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa                               | 1353 |

<210> 152  
 <211> 1338  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ДНК NC C40M9

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 152                                                         |     |
| cagctccagc tgcaggaatc tggccctggc ctggtcaagc ccagcgagat cctgagcctg | 60  |
| acctgtaccg tgtccggcgg cagcatcagc agcagctctt actactgggg ctggatccgg | 120 |
| cagcctcccg gcaagggact ggaatggatc ggcaacatct actaccgggg cgacacctac | 180 |
| tacagcccca gcctgaagtc cagagtgacc atcagcgtgg acaccagcaa gaaccagttc | 240 |
| tcctgaagc tgaacagcgt gacagccgcc gacaccgccg tgtactactg cgccaagggc  | 300 |
| ttcagattcg attactgggg ccagggcacc ctgggtcacc tgtcatctgc ctccaccaag | 360 |

|            |            |            |            |             |            |      |
|------------|------------|------------|------------|-------------|------------|------|
| ggcccatcgg | tcttccccct | ggcaccctcc | tccaagagca | cctctggggg  | cacagcggcc | 420  |
| ctgggctgcc | tggtcaagga | ctacttcccc | gaaccggtga | cgggtgctgtg | gaactcaggc | 480  |
| gccctgacca | gcggcgtgca | caccttcccc | gctgtcctac | agtcctcagg  | actctactcc | 540  |
| ctcagcagcg | tggtgaccgt | gccctccagc | agcttgggca | cccagacctc  | catctgcaac | 600  |
| gtgaatcaca | agcccagcaa | caccaaggtg | gacaagaaag | ttgagcccaa  | atcttgtgac | 660  |
| aaaactcaca | catgcccacc | gtgcccagca | cctgaactcc | tgggggggacc | gtcagtcttc | 720  |
| ctcttcccc  | caaaacccaa | ggacaccctc | atgatctccc | ggaccctga   | ggtcacatgc | 780  |
| gtggtggtgg | acgtgagcca | cgaagaccct | gaggtcaagt | tcaactggta  | cgtggacggc | 840  |
| gtggaggtgc | ataatgcaa  | gacaaagccg | cgggaggagc | agtacaacag  | cacgtaccgt | 900  |
| gtggtcagcg | tcctcacgt  | cctgcaccag | gactggctga | atggcaagga  | gtacaagtgc | 960  |
| aaggtctcca | acaagccct  | cccagcccc  | atcgagaaaa | ccatctccaa  | agccaaaggg | 1020 |
| cagccccgag | aaccacaggt | gtacaccctg | cccccatccc | gggaggagat  | gaccaagaac | 1080 |
| caggtcagcc | tgacctgcct | ggtcaaaggc | ttctatccca | gcgacatcgc  | cgtggagtgg | 1140 |
| gagagcaatg | ggcagccgga | gaacaactac | aagaccagc  | ctcccgctgt  | ggactccgac | 1200 |
| ggctccttct | tcctctacag | caagctcacc | gtggacaaga | gcaggtggca  | gcaggggaac | 1260 |
| gtcttctcat | gctccgtgat | gcatgaggct | ctgcacaacc | actacacgca  | gaagagcctc | 1320 |
| tcctgtctc  | cgggtaaa   |            |            |             |            | 1338 |

<210> 153  
 <211> 1338  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ДНК NC C40M105

|            |             |
|------------|-------------|
| <400> 153  |             |
| cagctgcagc | tgagcggcgg  |
| acctgcaccg | tgagcggcgg  |
| cagccccccg | gcaagggcct  |
| tacagcccca | gcctgaagag  |
| agcctgaagc | tgagcagcgt  |
| ttccggttcg | actactgggg  |
| ggcccatcgg | tcttccccct  |
| ctgggctgcc | tggtcaagga  |
| gccctgacca | gcggcgtgca  |
| ctcagcagcg | tggtgaccgt  |
|            | ggcaccctcc  |
|            | tccaagagca  |
|            | cctctggggg  |
|            | cacagcggcc  |
|            | ctgggctgcc  |
|            | tggtcaagga  |
|            | ctacttcccc  |
|            | gaaccggtga  |
|            | cgggtgctgtg |
|            | gaactcaggc  |
|            | gccctgacca  |
|            | gcggcgtgca  |
|            | caccttcccc  |
|            | gctgtcctac  |
|            | agtcctcagg  |
|            | actctactcc  |
|            | ctcagcagcg  |
|            | tggtgaccgt  |
|            | gccctccagc  |
|            | agcttgggca  |
|            | cccagacctc  |
|            | catctgcaac  |
|            | 600         |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaaag ttgagcccaa atcttgtgac  | 660  |
| aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc | 720  |
| ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc    | 780  |
| gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc  | 840  |
| gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt  | 900  |
| gtggtcagcg tcctcacgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc   | 960  |
| aaggtctcca acaaagccct cccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg   | 1020 |
| cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac   | 1080 |
| caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg  | 1140 |
| gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccagc ctcccgctgct ggactccgac  | 1200 |
| ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac  | 1260 |
| gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc  | 1320 |
| tccctgtctc cgggtaaa                                                | 1338 |

<210> 154  
 <211> 1338  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ДНК NC C40M121

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 154                                                          |     |
| cagctgcagc tgcaggagag cggccccggc ctggtgaagc ccagcgagac cctgagcctg  | 60  |
| acctgcaccg tgagcggcgg cagcatcagc agcagcagct actactgggg ctggatccgg  | 120 |
| cagccccccg gcaagggcct ggagtggatc ggcaacatct actaccgggg cgacacctac  | 180 |
| tacagcccca gcctgaagag cggggtgacc atcagcgtgg acaccagcaa gaaccagttc  | 240 |
| agcctgaagc tgagcagcgt gaccgccgcc gacaccgccg tgtactactg cgccaagggc  | 300 |
| ttccggttcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgc ctccaccaag  | 360 |
| ggcccatcgg tcttccccct ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc  | 420 |
| ctgggctgcc tggtaagga ctacttcccc gaaccggtga cgggtgctgtg gaactcaggc  | 480 |
| gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gctgtcctac agtcctcagg actctactcc  | 540 |
| ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac  | 600 |
| gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaaag ttgagcccaa atcttgtgac  | 660 |
| aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc | 720 |
| ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc    | 780 |
| gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc  | 840 |

|                                                                   |      |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt  | 900  |
| gtggtcagcg tcctcacgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc  | 960  |
| aaggtctcca acaaagccct cccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg  | 1020 |
| cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac  | 1080 |
| caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg | 1140 |
| gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccagc ctcctgtgct ggactccgac  | 1200 |
| ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac | 1260 |
| gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc | 1320 |
| tcctgtctc cgggtaaa                                                | 1338 |

<210> 155  
 <211> 1338  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ДНК NC C40M126

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| <400> 155                                                          |      |
| cagctgcagc tgcaggagag cggccccggc ctggtgaagc ccagcgagac cctgagcctg  | 60   |
| acctgcaccg tgagcggcgg cagcatcagc agcagcagct actactgggg ctggatccgg  | 120  |
| cagccccccg gcaagggcct ggagtggatc ggcaacatct actaccgggg cgacacctac  | 180  |
| tacagcccca gcctgaagag cggggtgacc atcagcgtgg acaccagcaa gaaccagttc  | 240  |
| agcctgaagc tgagcagcgt gaccgccgcc gacaccgccg tgtactactg cgccaagggc  | 300  |
| ttccggttcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgc ctccaccaag  | 360  |
| ggcccatcgg tcttccccct ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc  | 420  |
| ctgggctgcc tggtaagga ctacttcccc gaaccggtga cgggtgctgtg gaactcaggc  | 480  |
| gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gctgtcctac agtcctcagg actctactcc  | 540  |
| ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac  | 600  |
| gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaaag ttgagcccaa atcttgtgac  | 660  |
| aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc | 720  |
| ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc    | 780  |
| gtggtggtgg acgtggagca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc  | 840  |
| gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt   | 900  |
| gtggtcagcg tcctcacgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc   | 960  |
| aaggtctcca acaaagccct cccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg   | 1020 |
| cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac   | 1080 |



|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg  | 1140 |
| gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgctgct ggactccgac | 1200 |
| ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac  | 1260 |
| gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc  | 1320 |
| tccctgtctc cgggtaaa                                                | 1338 |

<210> 156  
 <211> 645  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ДНК LC C40M67

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 156                                                          |     |
| gaaattgtgc tgacctagag cccgggcacc ctgagcctga gcccgggcga acgcgcgacc  | 60  |
| ctgagctgcc gcgcgagcca gagcgtaaaa aatagcagtc tggcggtgga tcagcagaaa  | 120 |
| ccggggccagg cgcgcgcct gctgatttat actgcgagca gccgcgcgac cggcattccg  | 180 |
| gatcgcttta gcggcagcgg cagcggcacc gattttaccc tgaccattag ccgcctggaa  | 240 |
| ccggaagatt ttgcggtgta ttattgccag cagtcctccg cacctccgtg gacttttggc  | 300 |
| cagggcacca aagtggaaat taaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttccc   | 360 |
| ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc  | 420 |
| tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc  | 480 |
| caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacccctg | 540 |
| acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag   | 600 |
| ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt                  | 645 |

<210> 157  
 <211> 660  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ДНК LC C40M66

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 157                                                          |     |
| gacatcgtga tgacctagag ccccgacagc ctggccgtga gcctgggcga gcggggccacc | 60  |
| atcaactgca agagcagcca gagcgtgctg tacagcagca acaacaagaa ctacctggcc  | 120 |
| tggtagcagc agaagcccgg ccagcccccc aagctgctga tctactgggc cagcacccgg  | 180 |
| gagagcggcg tgcccagacc gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt caccctgacc  | 240 |
| atcagcagcc tgcaggccga ggacgtggcc gtgtactact gccagcagta ctacagcacc  | 300 |
| cccctgacct tcggccaggg caccaaggtg gagatcaagc ggaccgtggc cggccccagc  | 360 |

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| gtgttcatct tccccccag cgacgagcag ctgaagagcg gaaccgcaag cgtggtgtgc  | 420 |
| ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg | 480 |
| cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc | 540 |
| ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcttgc | 600 |
| gaggtgaccc accagggcct gagcagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc | 660 |

<210> 158  
 <211> 642  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ДНК LC C40M59

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 158                                                         |     |
| gacatccaga tgaccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga ccgggtgacc  | 60  |
| atcacctgcc gggccagcca gagcatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc | 120 |
| ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gccagcagcc tgcagagcgg cgtgcccagc | 180 |
| cggttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctgcagccc  | 240 |
| gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agctacagca cccccctgac cttcggccag | 300 |
| ggcaccaagg tggagatcaa gcggaccgtg gccgccccca gcgtgttcat cttccccccc | 360 |
| agcgacgagc agctgaagag cggaaccgca agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac | 420 |
| ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggct gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag | 480 |
| gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc | 540 |
| ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgctt gcgaggtgac ccaccagggc | 600 |
| ctgagcagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gc                    | 642 |

<210> 159  
 <211> 636  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ДНК LC C40M18

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 159                                                         |     |
| tcctacgagc tgaccagcc tccctccgtg tctgtgtctc ctggccagac cgccagcatc  | 60  |
| acctgtagcg gcgacaagct gggcgacaaa tacgtgtgct ggtatcagca gaagcccggc | 120 |
| cagagccccg tggtggtcat ctaccaggac agcaagaggc ccagcggcat ccccgagaga | 180 |
| ttcagcggca gcaacagcgg caataccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggccatg | 240 |
| gacgaggcct actactactg ccaggcttgg gtgtccagca ccgtggtgtt tggcgagggc | 300 |
| accaagctga ccgtgctggg tcagcccaag gctgcaccca gtgtcactct gttccccccc | 360 |

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| tcctctgagg agcttcaagc caacaaggcc aactggtgt gtctcataag tgactttctac | 420 |
| ccgggagccg tgacagtggc ctggaaggcc gatagcagcc cgtcaaggc gggagtggag  | 480 |
| accaccacac cctccaaaca aagcaacaac aagtacgcgg ccagcagcta tctgagcctg | 540 |
| acgcctgagc agtgaagtc ccacagaagc tacagctgcc aggtcacgca tgaagggagc  | 600 |
| accgtggaga agacagtggc ccctacagaa tgttca                           | 636 |

<210> 160  
 <211> 636  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ДНК LC C40M17

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 160                                                          |     |
| tcctacgagc tgaccagcc tccctccgtg tctgtgtctc ctggccagac cgccagcatc   | 60  |
| acctgtagcg gcgacaagct gggcgataag tacgcctgct ggtatcagca gaagcccggc  | 120 |
| cagagccccg tgctgggtcat ctaccaggac agcagaaggc ccagcggcat ccccgagaga | 180 |
| ttcagcggca gcaacagcgg caataccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggccatg  | 240 |
| gacgaggccg attactattg tcaggcctgg gccagcagca cgtggtgtt tggcggcgga   | 300 |
| acaaagctga ccgtgctggg tcagcccaag gctgcaccca gtgtcactct gttcccggcc  | 360 |
| tcctctgagg agcttcaagc caacaaggcc aactggtgt gtctcataag tgactttctac  | 420 |
| ccgggagccg tgacagtggc ctggaaggcc gatagcagcc cgtcaaggc gggagtggag   | 480 |
| accaccacac cctccaaaca aagcaacaac aagtacgcgg ccagcagcta tctgagcctg  | 540 |
| acgcctgagc agtgaagtc ccacagaagc tacagctgcc aggtcacgca tgaagggagc   | 600 |
| accgtggaga agacagtggc ccctacagaa tgttca                            | 636 |

<210> 161  
 <211> 636  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ДНК LC C40M12

|                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 161                                                           |     |
| tcctacgagc tgaccagcc tccctccgtg tctgtgtctc ctggccagac cgccagcatc    | 60  |
| atctgcagcg gcgacaagct gggcgacaaa tacgtgtgct ggtatcagca gaagcccggc   | 120 |
| cagagccccg tgggtgggtcat ctaccacgac aacaagaggc ccagcggcat ccccgagaga | 180 |
| ttcagcggca gcaacagcgg caataccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggccatg   | 240 |
| gacgaggccg actactactg ccagggtctgg gacagcagca cgtggtgtt tggcggaggc   | 300 |
| accaagctga ccgtgctggg tcagcccaag gctgcaccca gtgtcactct gttcccggcc   | 360 |

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| tcctctgagg agcttcaagc caacaaggcc aactgggtgt gtctcataag tgactttctac | 420 |
| ccgggagccg tgacagtggc ctggaaggcc gatagcagcc ccgtcaaggc gggagtggag  | 480 |
| accaccacac cctccaaaca aagcaacaac aagtacgcgg ccagcagcta tctgagcctg  | 540 |
| acgcctgagc agtggaaagtc ccacagaagc tacagctgcc aggtcacgca tgaagggagc | 600 |
| accgtggaga agacagtggc ccctacagaa tgtttca                           | 636 |

<210> 162  
 <211> 648  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ДНК LC C40M9

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 162                                                          |     |
| cagtctgccc tgacacagcc tcctagcgcc tctggctctc ctggccagag cgtgaccatc  | 60  |
| agctgtaccg gcaccagctc cgacgtgggc ggctacaact acgtgtcctg gtatcagcag  | 120 |
| caccccgcca agggccctaa gctgatgatc tacgaggtgt ccaagcggcc cagcggcgtg  | 180 |
| ccagatagat tcagcggcag caagagcggc aacaccgcca gcctgacagt gtctggactg  | 240 |
| caggccgagg acgaggccga ctactactgt agcagctacg ccggcagcaa caacctgggtg | 300 |
| ttcggcggag gcaccaagct gaccgtgctg ggtcagccca aggctgcacc cagtgtcact  | 360 |
| ctgttccgc cctcctctga ggagcttcaa gccacaagg ccacactggg gtgtctcata    | 420 |
| agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg gcctggaagg ccgatagcag ccccgtaag   | 480 |
| gcgggagtgg agaccaccac accctccaaa caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc  | 540 |
| tatctgagcc tgacgcctga gcagtggaag tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg  | 600 |
| catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg gccctacag aatgttca                | 648 |

<210> 163  
 <211> 636  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ДНК LC C40M102

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 163                                                          |     |
| agctacgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgagcc ccggccagac cgccagcatc    | 60  |
| acctgcagcg gcgacaagct gggcgacaag tacgtgtgct ggtaccagca gaagcccggc  | 120 |
| cagagccccg tgctgggtgat ctaccaggac agcaagcggc ccagcggcat ccccgagcgg | 180 |
| ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggccatg  | 240 |
| gacgaggccg actactactg ccaggcctgg gtgagcagca ccgtgggtgtt cggcggcggc | 300 |
| accaagctga ccgtgctggg tcagcccaag gctgcaccca gtgtcactct gttcccgccc  | 360 |

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| tcctctgagg agcttcaagc caacaaggcc aactggtgt gtctcataag tgactttctac | 420 |
| ccgggagccg tgacagtggc ctggaaggcc gatagcagcc cgtcaaggc gggagtggag  | 480 |
| accaccacac cctccaaaca aagcaacaac aagtacgcgg ccagcagcta tctgagcctg | 540 |
| acgcctgagc agtgaagtc ccacagaagc tacagctgcc aggtcacgca tgaaggagc   | 600 |
| accgtggaga agacagtggc ccctacagaa tgttca                           | 636 |

<210> 164  
 <211> 636  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ДНК LC C40M103

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 164                                                         |     |
| agctacgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgagcc cggccagac cgccagcatc    | 60  |
| acctgcagcg gcgacaagct gggcgacaag tacgtgagct ggtaccagca gaagcccggc | 120 |
| cagagccccg tgctggtgat ctaccaggac agcaagcggc ccagcggcat cccgagcgg  | 180 |
| ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggccatg | 240 |
| gacgaggccg actactactg ccaggcctgg gtgagcagca cgtggtgtt cggcggcggc  | 300 |
| accaagctga ccgtgctggg tcagcccaag gctgcaccca gtgtcactct gttcccggcc | 360 |
| tcctctgagg agcttcaagc caacaaggcc aactggtgt gtctcataag tgactttctac | 420 |
| ccgggagccg tgacagtggc ctggaaggcc gatagcagcc cgtcaaggc gggagtggag  | 480 |
| accaccacac cctccaaaca aagcaacaac aagtacgcgg ccagcagcta tctgagcctg | 540 |
| acgcctgagc agtgaagtc ccacagaagc tacagctgcc aggtcacgca tgaaggagc   | 600 |
| accgtggaga agacagtggc ccctacagaa tgttca                           | 636 |

<210> 165  
 <211> 636  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ДНК LC C40M104

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 165                                                         |     |
| agctacgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgagcc cggccagac cgccagcatc    | 60  |
| acctgcagcg gcgacaagct gggcgacaag tacgtgagct ggtaccagca gaagcccggc | 120 |
| cagagccccg tggtggtgat ctaccaggac agcaagcggc ccagcggcat cccgagcgg  | 180 |
| ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggccatg | 240 |
| gacgaggcct actactactg ccaggcctgg gtgagcagca cgtggtgtt cggcggcggc  | 300 |
| accaagctga ccgtgctggg tcagcccaag gctgcaccca gtgtcactct gttcccggcc | 360 |

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| tcctctgagg agcttcaagc caacaaggcc aactggtgt gtctcataag tgactttctac  | 420 |
| ccgggagccg tgacagtggc ctggaaggcc gatagcagcc ccgtcaaggc gggagtggag  | 480 |
| accaccacac cctccaaaca aagcaacaac aagtacgcgg ccagcagcta tctgagcctg  | 540 |
| acgcctgagc agtggaaagtc ccacagaagc tacagctgcc aggtcacgca tgaagggagc | 600 |
| accgtggaga agacagtggc ccctacagaa tgttca                            | 636 |

<210> 166  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> VH ниволумаба

<400> 166

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

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

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

|                                                                 |  |
|-----------------------------------------------------------------|--|
| Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe |  |
| 50 55 60                                                        |  |

|                                                                 |  |
|-----------------------------------------------------------------|--|
| Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr |  |
| 65 70 75 80                                                     |  |

|                                                                 |  |
|-----------------------------------------------------------------|--|
| Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |  |
| 85 90 95                                                        |  |

|                                                                 |  |
|-----------------------------------------------------------------|--|
| Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln |  |
| 100 105 110                                                     |  |

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser |  |
| 115 120                         |  |

<210> 167  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> VL ниволумаба

<400> 167

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

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

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

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

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

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg  
 85 90 95

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

<210> 168  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> VH Keytruda

<400> 168

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

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

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

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

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

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

Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser  
 100 105 110

Ser

<210> 169  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> VL Keytruda

<400> 169

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

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

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

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

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

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

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

<210> 170  
<211> 121  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> VH дурвалумаба

<400> 170

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 Arg 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 Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val  
50 55 60

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 171  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> VL дурвалумаба

<400> 171

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

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

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

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

<210> 172  
<211> 118  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> VH атезолизумаба

<400> 172

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 Ser  
20 25 30

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 173

<211> 107

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> VL атезолизумаба

<400> 173

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

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

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

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

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

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

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

<210> 174  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> VH авелумаба

<400> 174

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

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 175  
<211> 110  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> VL авелумаба

<400> 175

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr  
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu  
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser  
85 90 95

Ser Thr Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu  
100 105 110

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Выделенное агонистическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, специфически связывающие человеческий CD40 с SEQ ID NO: 75, содержащие переменную область тяжелой цепи (HCDR) 1 с SEQ ID NO: 5, HCDR2 с SEQ ID NO: 10, HCDR3 с SEQ ID NO: 18, переменную область легкой цепи (LCDR) 1 с SEQ ID NO: 32, LCDR2 с SEQ ID NO: 34 и LCDR3 с SEQ ID NO: 47.

2. Антитело по п. 1, связывающее человеческий CD40 с SEQ ID NO: 75 в пределах остатков CD40 46-64 или 75-76 с SEQ ID NO: 75.

3. Антитело по п. 1 или 2, обладающее по меньшей мере одним из следующих свойств:

а) связывается с человеческим CD40 с SEQ ID NO: 75 с константой диссоциации ( $K_D$ ) около  $5 \times 10^{-9}$  М или менее при измерении  $K_D$  с использованием системы ProteOn XPR36 при 25°C в фосфатно-солевом буферном растворе Дульбекко, содержащем 0,01% полисорбат 20 (PS-20) и 100 мкг/мл бычьего сывороточного альбумина; или

б) требует перекрестного сшивания для проявления агонистической активности на В-клетках и дендритных клетках (ДК), причем агонистическую активность на В-клетках измеряют посредством поверхностной экспрессии CD23 на В-клетках, а агонистическую активность на ДК измеряют посредством поверхностной экспрессии CD83 на ДК в присутствии перекрестносшивающего агента (антитела к F(ab')<sub>2</sub> человека) в концентрации 20 мкг/мл, а поверхностную экспрессию CD23 и CD83 измеряют с использованием проточной цитометрии.

4. Антитело по п. 3, содержащее переменную область тяжелой цепи (VH) с SEQ ID NO: 62 или 61 и переменную область легкой цепи (VL) с SEQ ID NO: 69.

5. Антитело по п. 3, содержащее VH и VL с SEQ ID NO: 62 и 69 соответственно.

6. Антитело по п. 3, содержащее VH и VL с SEQ ID NO: 61 и 69 соответственно.

7. Антитело по п. 3, содержащее каркас тяжелой цепи, полученный из человеческого IGHV4-39\*01 (SEQ ID NO: 73), и

каркас легкой цепи, полученный из человеческого IGLV2-8\*01 (SEQ ID NO: 87).

8. Антитело по любому из пп. 1-7, которое относится к изотипу IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

9. Антитело по п. 5, содержащее тяжелую цепь и легкую цепь с SEQ ID NO: 129 и 136 соответственно.

10. Антитело по п. 5, содержащее тяжелую цепь и легкую цепь с SEQ ID NO: 128 и 136 соответственно.

11. Антитело по п. 6, содержащее тяжелую цепь и легкую цепь с SEQ ID NO: 127 и 136 соответственно.

12. Антитело по любому из пп. 1-11, дополнительно содержащее по меньшей мере одну мутацию в области Fc.

13. Антитело по п. 12, в котором по меньшей мере одна мутация в области Fc улучшает связывание антитела с FcγRIIb.

14. Антитело по п. 13, в котором по меньшей мере одна мутация в области Fc представляет собой мутацию S267E, мутацию S267E/I332E, мутацию S267E/L328F, мутацию G236D/S267E или мутацию E233D/G237D/H268D/P271G/A330R/P238D, причем нумерация остатков соответствует индексу EU.

15. Антитело по п. 13, в котором по меньшей мере одна мутация в области Fc представляет собой мутацию S267E.

16. Антитело по любому из пп. 1-15, которое представляет собой мультиспецифическое антитело.

17. Антитело по п. 16, которое представляет собой биспецифическое антитело.

18. Иммуноконъюгат, содержащий антитело по любому из пп. 1-17, связанное с цитотоксическим агентом или визуализирующим агентом.

19. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело по любому из пп. 1-17 и фармацевтически приемлемый носитель.

20. Фармацевтическая композиция, содержащая иммуноконъюгат по п. 18 и фармацевтически приемлемый носитель.

21. Полинуклеотид, кодирующий VH антитела с SEQ ID NO: 62 или 61, VL антитела с SEQ ID NO: 69 или VH антитела с SEQ ID NO: 62 или 61 и VL антитела с SEQ ID NO: 69.

22. Полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь антитела с SEQ ID NO: 129, 128 или 127, легкую цепь антитела с SEQ ID NO: 136 или тяжелую цепь антитела с SEQ ID NO: 129, 128 или 127 и легкую цепь антитела с SEQ ID NO: 136.

23. Полинуклеотид, содержащий полинуклеотидную последовательность с SEQ ID NO: 102, 103, 110, 153, 154, 155 или 162.

24. Вектор, содержащий полинуклеотид по п. 21.

25. Вектор, содержащий полинуклеотид по п. 22.

26. Вектор, содержащий полинуклеотид по п. 23.

27. Клетка-хозяин, содержащая вектор по п. 24.

28. Клетка-хозяин, содержащая вектор по п. 25.

29. Клетка-хозяин, содержащая вектор по п. 26.

30. Способ продуцирования агонистического антитела, специфически связывающего человеческий CD40, включающий культивирование клетки-хозяина по пп. 27, 28 или 29 в условиях экспрессии антитела и выделение антитела, продуцированного клеткой-хозяином.

31. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества выделенного антитела по любому из пп. 1-17 требующему этого субъекту в течение времени, достаточного для лечения рака.

32. Способ по п. 31, в котором рак представляет собой солидную опухоль или гематологическую злокачественную опухоль.

33. Способ по п. 32, в котором солидная опухоль представляет собой рак мочевого пузыря, рак почки, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак поджелудочной железы, рак яичника, рак молочной железы или рак головы и шеи.

34. Способ по любому из пп. 31-33, в котором антитело вводят в комбинации со вторым терапевтическим агентом.

35. Способ по п. 34, в котором второй терапевтический агент представляет собой химиотерапевтический агент, стандартный лекарственный препарат для лечения солидной опухоли или гематологической злокачественной опухоли или модулятор иммунной контрольной точки.

36. Способ по п. 34 или 35, в котором второй

терапевтический агент вводят одновременно, последовательно или отдельно.

37. Антиидиотипическое антитело, связывающееся с антителом по пп. 4, 5 или 6.

38. Набор, содержащий антитело по пп. 4, 5 или 6.

39. Набор по п. 38, дополнительно содержащий реагенты для обнаружения антитела и инструкции по применению.

40. Антитело по любому из пп. 1-17 или фармацевтическая композиция по п. 19 или 20 для применения в терапии.

41. Выделенное агонистическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, специфически связывающие человеческий CD40 с SEQ ID NO: 75, где антитело обладает по меньшей мере одним из следующих свойств:

а) связывается с человеческим CD40 с SEQ ID NO: 75 с константой диссоциации ( $K_D$ ) около  $5 \times 10^{-9}$  М или менее при измерении  $K_D$  с использованием системы ProteOn XPR36 при 25°C в фосфатно-солевом буферном растворе Дульбекко, содержащем 0,01% полисорбат 20 (PS-20) и 100 мкг/мл бычьего сывороточного альбумина; или

б) требует перекрестного сшивания для проявления агонистической активности на В-клетках и дендритных клетках (ДК), причем агонистическую активность на В-клетках измеряют посредством поверхностной экспрессии CD23 на В-клетках, а агонистическую активность на ДК измеряют посредством поверхностной экспрессии CD83 на ДК в присутствии перекрестносшивающего агента (антитела к F(ab')<sub>2</sub> человека) в концентрации 20 мкг/мл, а поверхностную экспрессию CD23 и CD83 измеряют с использованием проточной цитометрии.

42. Антитело по п. 41, содержащее

а) HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NO: 1, 8, 22, 28, 38 или 42 соответственно, VH и VL с SEQ ID NO: 48 и 63 соответственно и/или тяжелую цепь (HC) и легкую цепь (LC) с SEQ ID NO: 114 и 130 соответственно;

б) HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NO: 2, 7, 25, 26, 39 или 44 соответственно, VH и VL с SEQ ID NO: 49 и 64 соответственно и/или тяжелую цепь (HC) и легкую цепь (LC) с



SEQ ID NO: 115 и 131 соответственно;

с) HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NO: 2, 7, 24, 26, 39 или 44 соответственно, VH и VL с SEQ ID NO: 50 и 64 соответственно и/или тяжелую цепь (HC) и легкую цепь (LC) с SEQ ID NO: 116 и 131 соответственно;

д) HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NO: 2, 7, 23, 26, 39 или 44 соответственно, VH и VL с SEQ ID NO: 51 и 64 соответственно; или тяжелую цепь (HC) и легкую цепь (LC) с SEQ ID NO: 117 и 131 соответственно;

е) HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NO: 3, 13, 17, 27, 33 и 43 соответственно; VH и VL с SEQ ID NO: 52 и 65 соответственно; или тяжелую цепь (HC) и легкую цепь (LC) с SEQ ID NO: 118 и 132 соответственно;

ф) HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NO: 4, 6, 19, 27, 33 и 43 соответственно; VH и VL с SEQ ID NO: 53 и 65 соответственно; или тяжелую цепь (HC) и легкую цепь (LC) с SEQ ID NO: 119 и 132 соответственно;

г) HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NO: 4, 6, 20, 27, 33 и 43 соответственно; VH и VL с SEQ ID NO: 54 и 65 соответственно; или тяжелую цепь (HC) и легкую цепь (LC) с SEQ ID NO: 120 и 132 соответственно;

h) HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NO: 2, 7, 14, 27, 33 и 43 соответственно; VH и VL с SEQ ID NO: 55 и 65 соответственно; или тяжелую цепь (HC) и легкую цепь (LC) с SEQ ID NO: 121 и 132 соответственно;

и) HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NO: 4, 6, 21, 27, 33 и 43 соответственно; VH и VL с SEQ ID NO: 56 и 65 соответственно; или тяжелую цепь (HC) и легкую цепь (LC) с SEQ ID NO: 122 и 132 соответственно;

ж) HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NO: 4, 9, 15, 30, 36 или 41 соответственно, VH и VL с SEQ ID NO: 57 и 66 соответственно; или тяжелую цепь (HC) и легкую цепь (LC) с SEQ ID NO: 123 и 133 соответственно;

к) HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NO: 4, 11, 16, 29, 37 или 40 соответственно, VH и VL с SEQ ID NO: 58 и 67 соответственно; или тяжелую цепь (HC) и легкую цепь (LC) с

SEQ ID NO: 124 и 134 соответственно;

l) HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NO: 4, 12, 15, 30, 35 или 46 соответственно, VH и VL с SEQ ID NO: 59 и 68 соответственно и/или тяжелую цепь (HC) и легкую цепь (LC) с SEQ ID NO: 125 и 135 соответственно.

m) HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NO: 4, 9, 15, 30, 36 или 41 соответственно, VH и VL с SEQ ID NO: 57 и 70 соответственно и/или тяжелую цепь (HC) и легкую цепь (LC) с SEQ ID NO: 123 и 137 соответственно;

n) HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NO: 4, 9, 15, 31, 36 или 41 соответственно, VH и VL с SEQ ID NO: 57 и 71 соответственно и/или тяжелую цепь (HC) и легкую цепь (LC) с SEQ ID NO: 123 и 138 соответственно;

o) HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NO: 4, 9, 15, 31, 36 или 41 соответственно, VH и VL с SEQ ID NO: 57 и 72 соответственно и/или тяжелую цепь (HC) и легкую цепь (LC) с SEQ ID NO: 123 и 139 соответственно.

43. Антитело по любому из пп. 41-42, которое относится к изотипу IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

44. Антитело по п. 43, дополнительно содержащее по меньшей мере одну мутацию в области Fc.

45. Антитело по п. 44, в котором по меньшей мере одна мутация в области Fc улучшает связывание антитела с FcγRIIb.

46. Антитело по п. 45, в котором по меньшей мере одна мутация в области Fc представляет собой мутацию S267E, мутацию S267E/I332E, мутацию S267E/L328F, мутацию G236D/S267E или мутацию E233D/G237D/H268D/P271G/A330R/P238D, причем нумерация остатков соответствует индексу EU.

47. Антитело по любому из пп. 41-46, которое представляет собой мультиспецифическое антитело.

48. Антитело по п. 47, которое представляет собой биспецифическое антитело.

49. Иммуноконъюгат, содержащий антитело по любому из пп. 41-48, связанное с цитотоксическим агентом или визуализирующим агентом.

50. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело по любому из пп. 41-48 и фармацевтически приемлемый носитель.

51. Фармацевтическая композиция, содержащая иммуноконъюгат по п. 49 и фармацевтически приемлемый носитель.

52. Полинуклеотид, кодирующий VH антитела с SEQ ID NO: 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58 или 59, VL антитела с SEQ ID NO: 63, 64, 65, 66, 67, 68, 70, 71 или 72 или VH антитела с SEQ ID NO: 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58 или 59 и VL антитела с SEQ ID NO: 63, 64, 65, 66, 67, 68, 70, 71 или 72.

53. Вектор, содержащий полинуклеотид по п. 52.

54. Клетка-хозяин, содержащая вектор по п. 53.

55. Способ продуцирования агонистического антитела, специфически связывающего человеческий CD40, включающий культивирование клетки-хозяина по п. 54 в условиях экспрессии антитела и выделение антитела, продуцированного клеткой-хозяином.

56. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества выделенного антитела по любому из пп. 41-48 требующему этого субъекту в течение времени, достаточного для лечения рака.

57. Способ по п. 56, в котором рак представляет собой солидную опухоль или гематологическую злокачественную опухоль.

58. Способ по п. 57, в котором солидная опухоль представляет собой рак мочевого пузыря, рак почки, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак поджелудочной железы, рак яичника, рак молочной железы или рак головы и шеи.

59. Способ по любому из пп. 56-58, в котором антитело вводят в комбинации со вторым терапевтическим агентом.

60. Способ по п. 59, в котором второй терапевтический агент представляет собой химиотерапевтический агент, стандартный лекарственный препарат для лечения солидной опухоли или гематологической злокачественной опухоли или модулятор иммунной контрольной точки.

61. Способ по п. 59 или 60, в котором второй терапевтический агент вводят одновременно, последовательно или отдельно.

62. Антиидиотипическое антитело, связывающееся с антителом по п. 42.

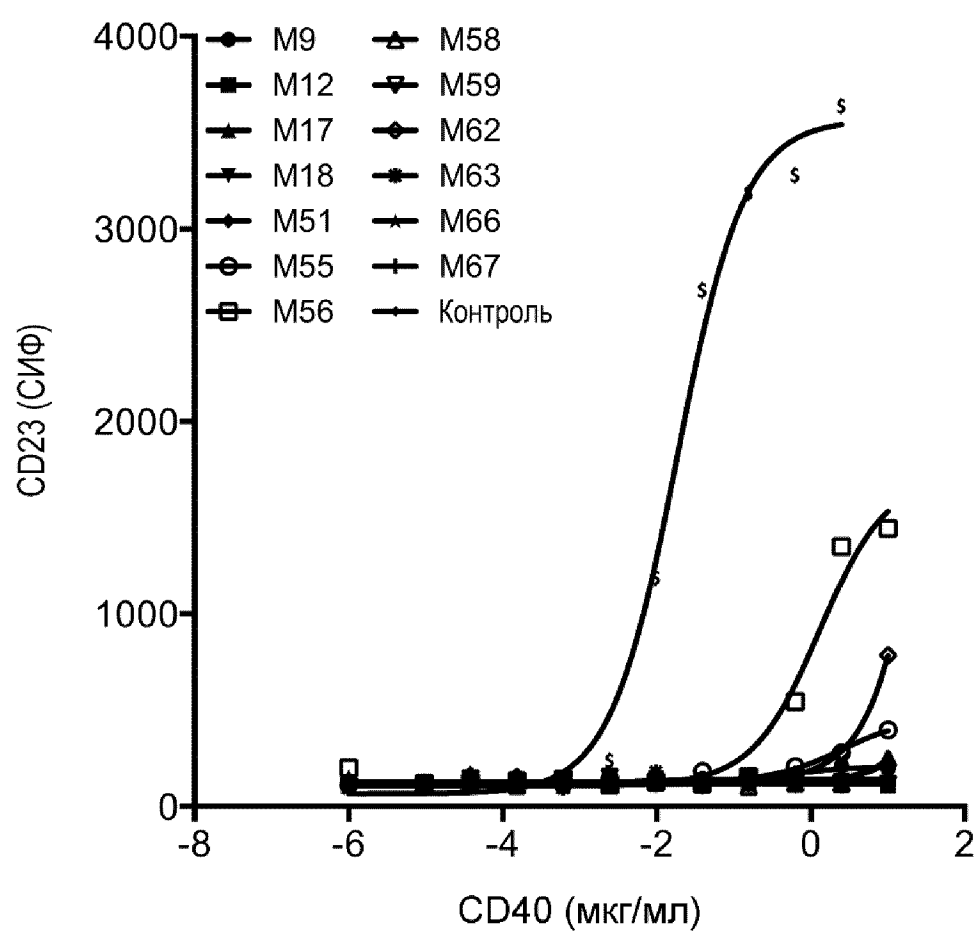
63. Набор, содержащий антитело по п. 42.

64. Набор по п. 63, дополнительно содержащий реагенты для обнаружения антитела и инструкции по применению.

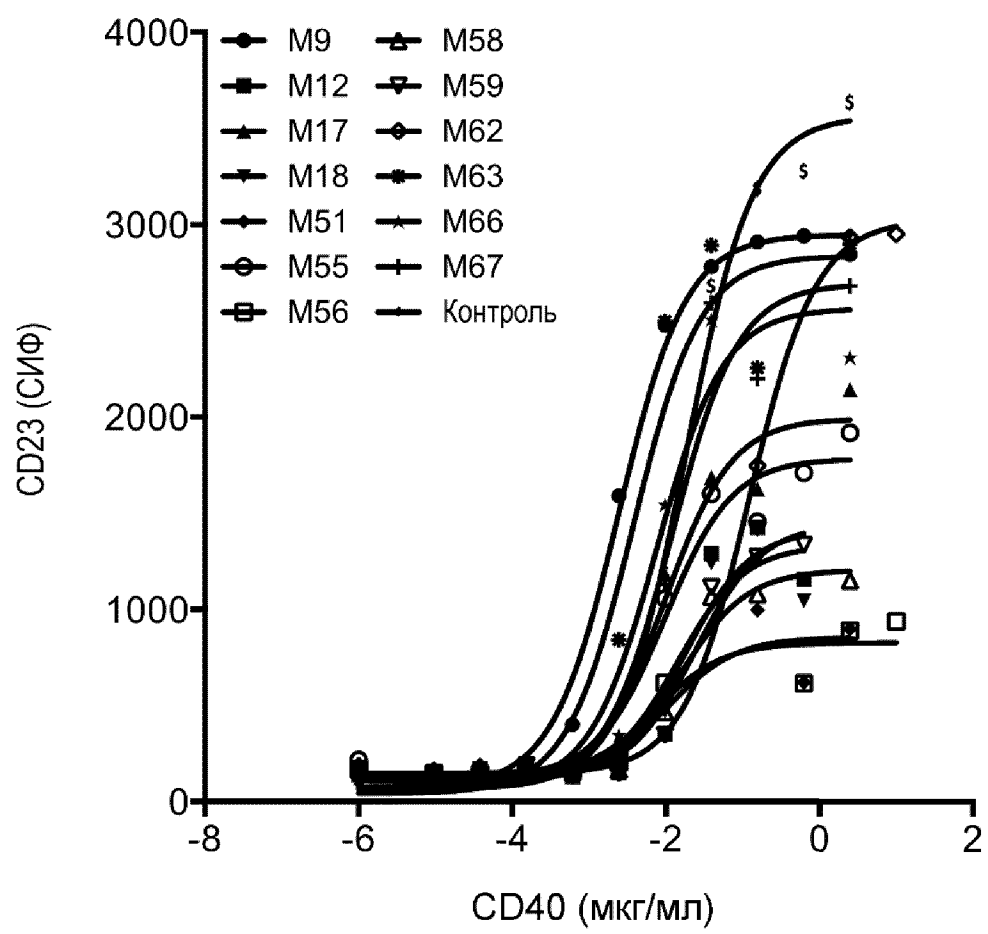
65. Антитело по любому из пп. 41-48 или фармацевтическая композиция по п. 49 или 50 для применения в терапии.

По доверенности

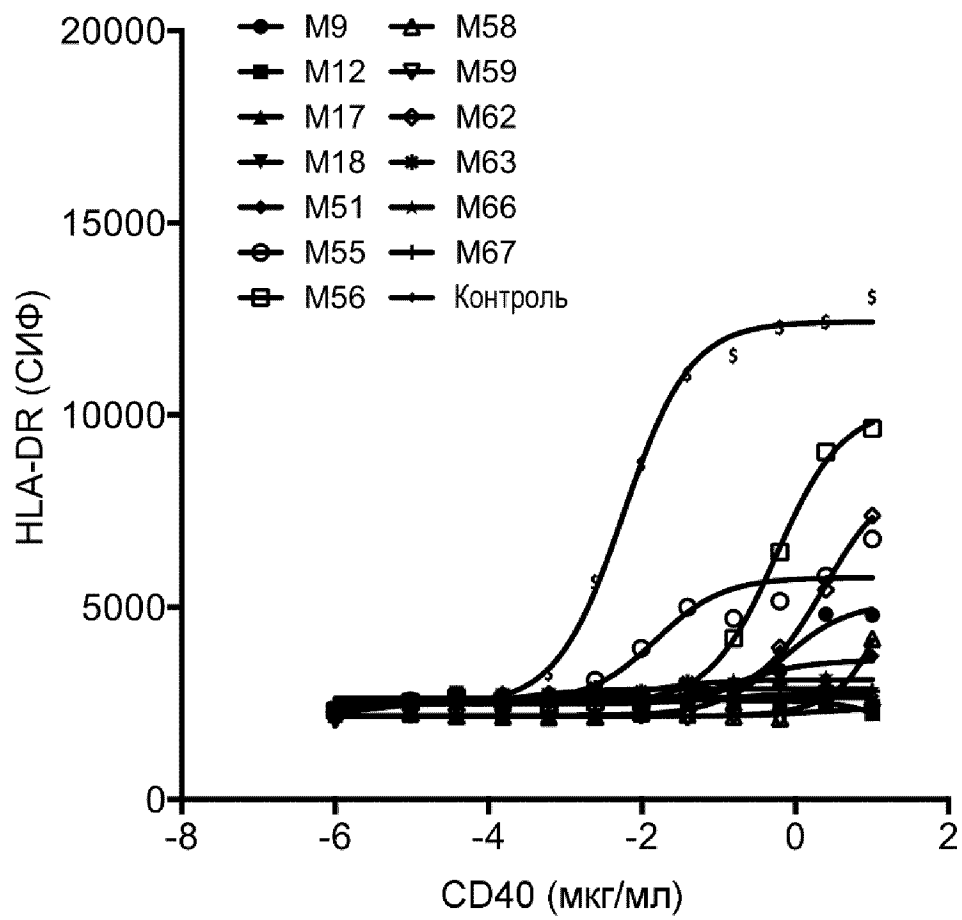
ФИГ. 1А



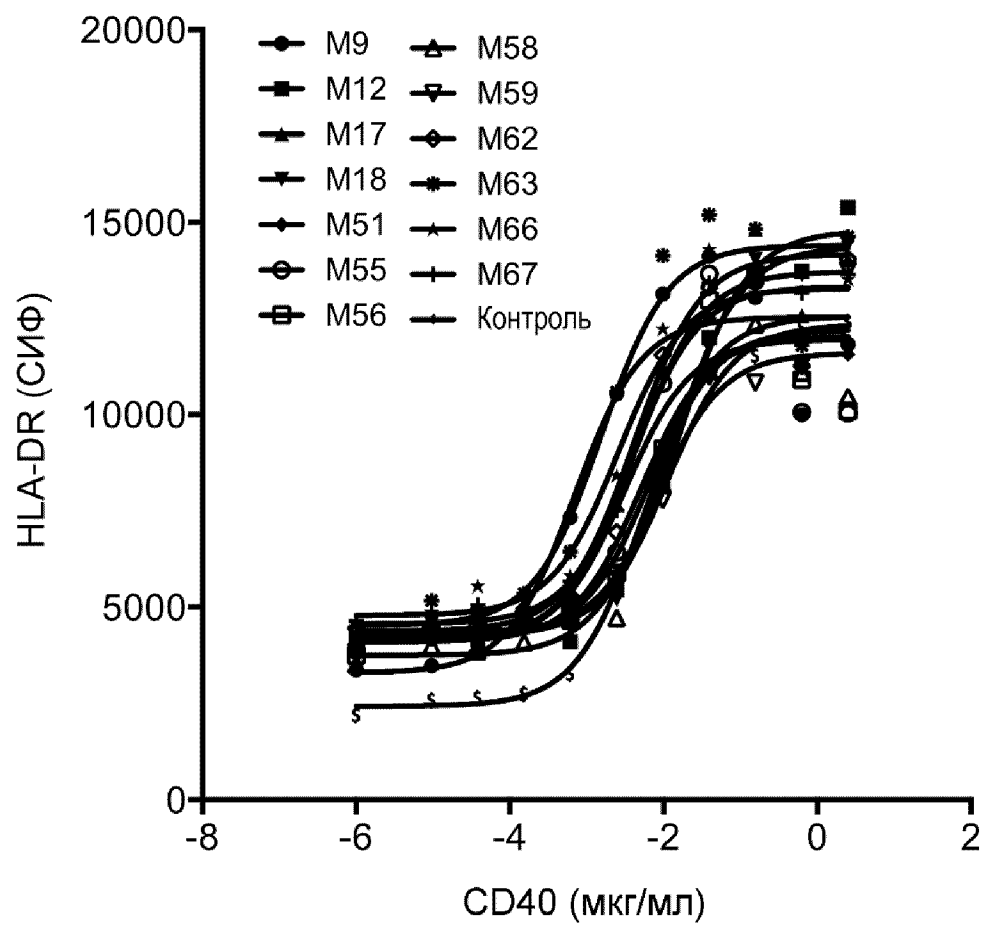
ФИГ. 1В



ФИГ. 1С

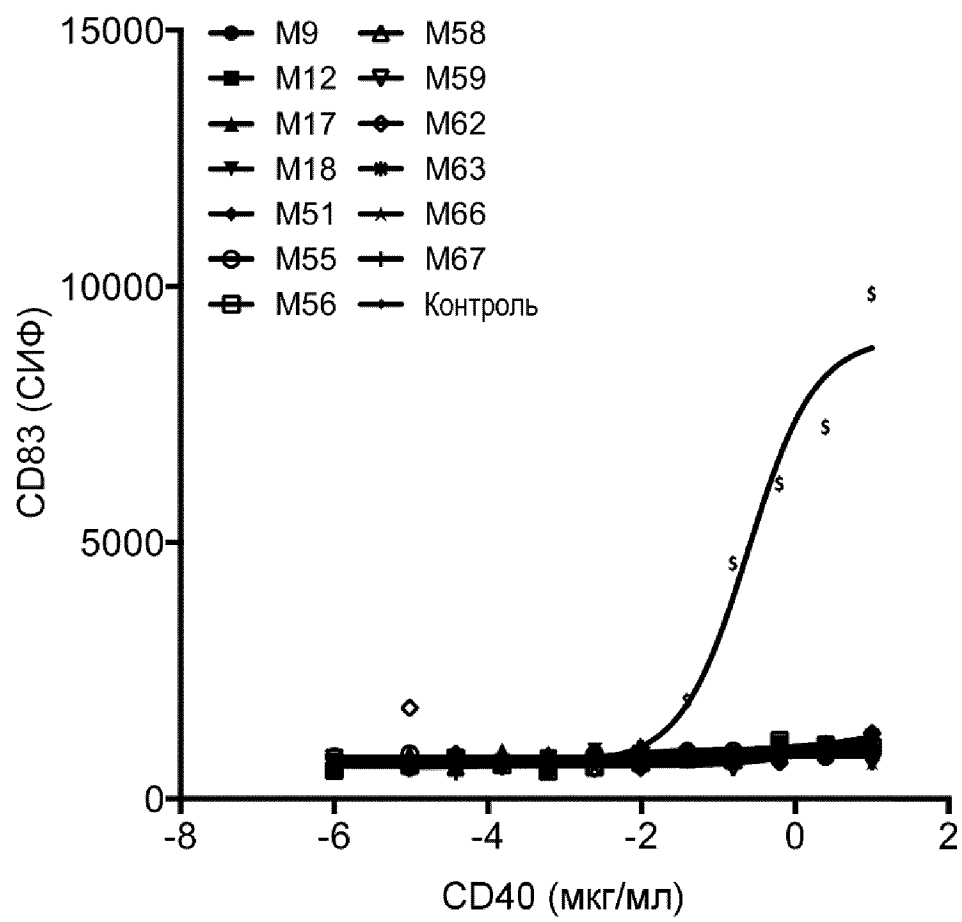


ФИГ. 1D

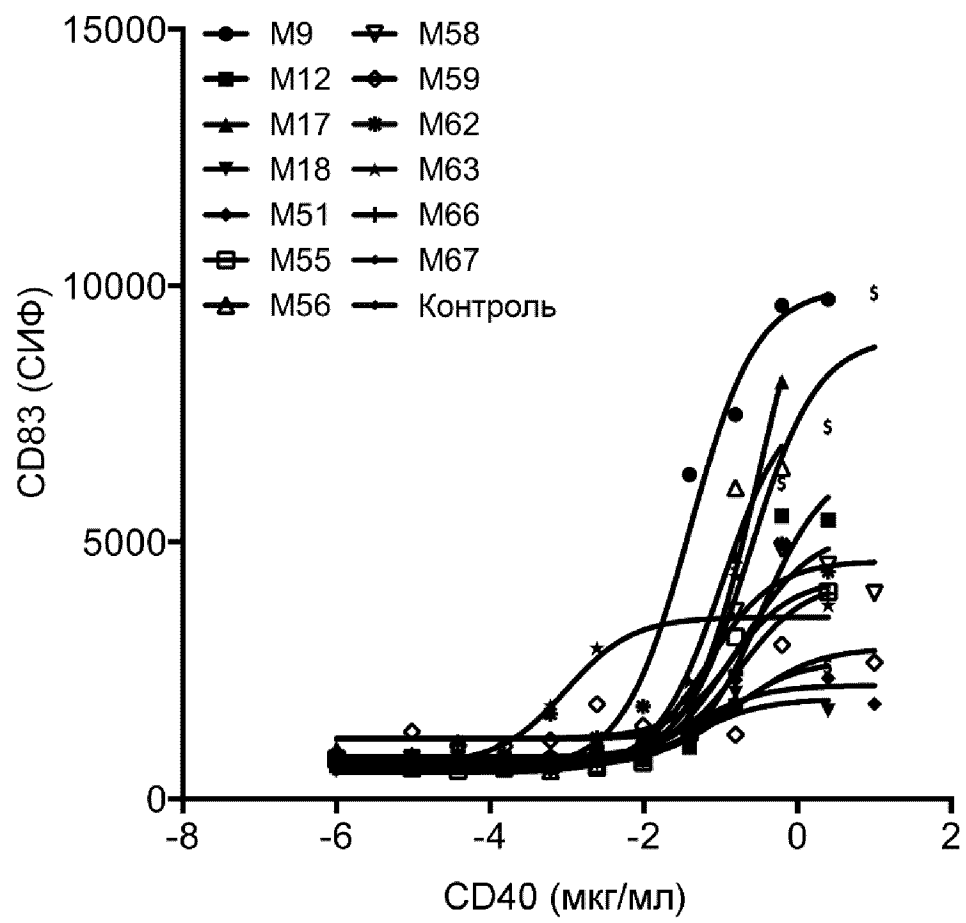




ФИГ. 2А



ФИГ. 2В



ФИГ. 2С

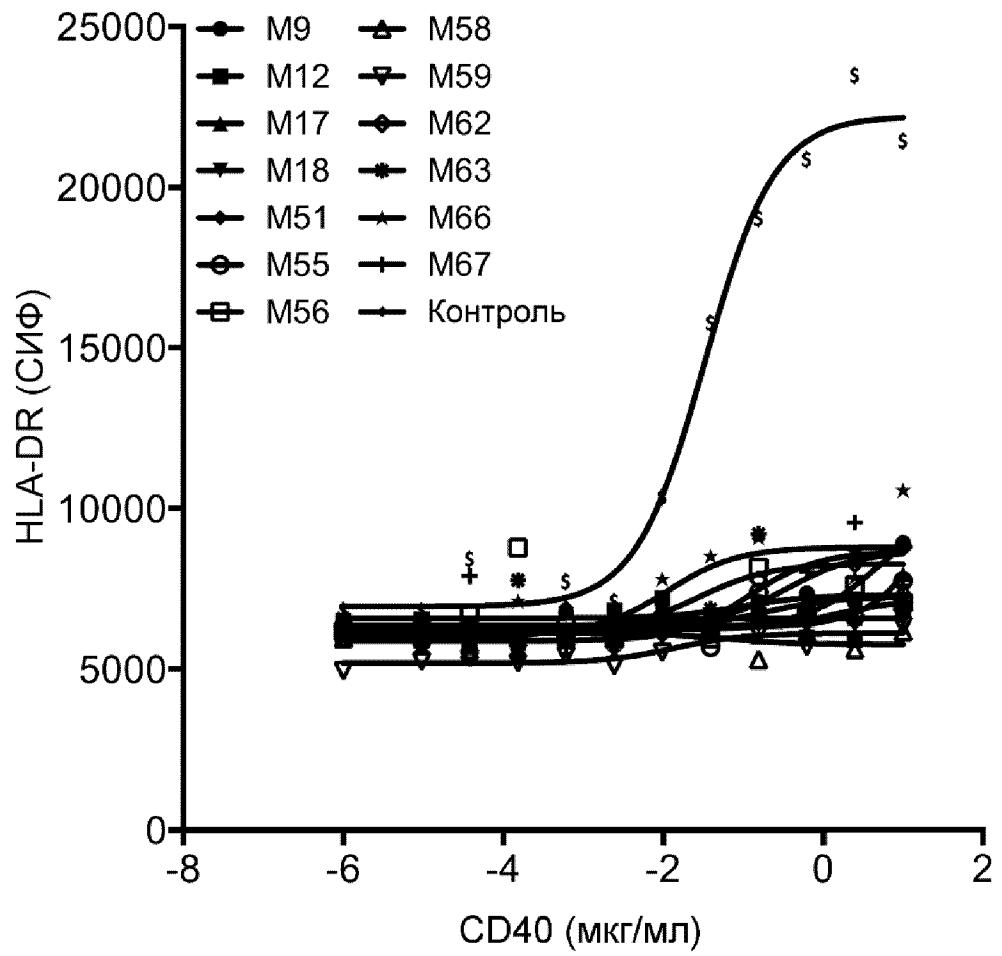
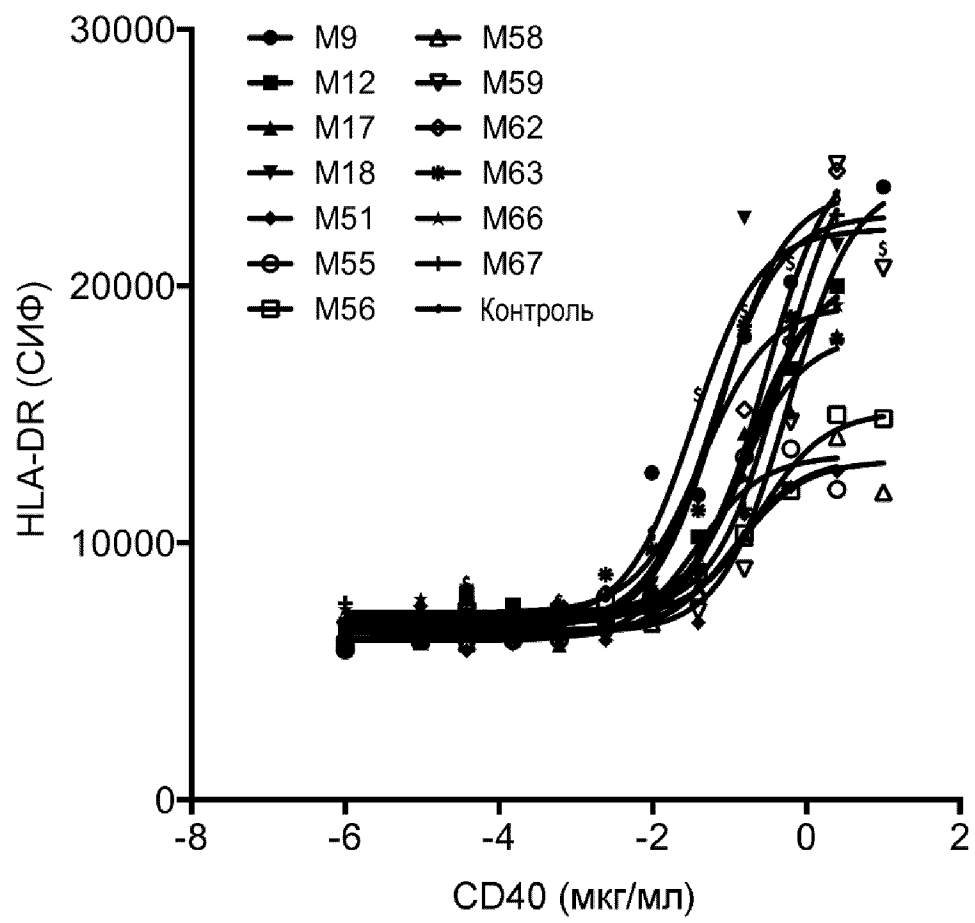


FIG. 2D



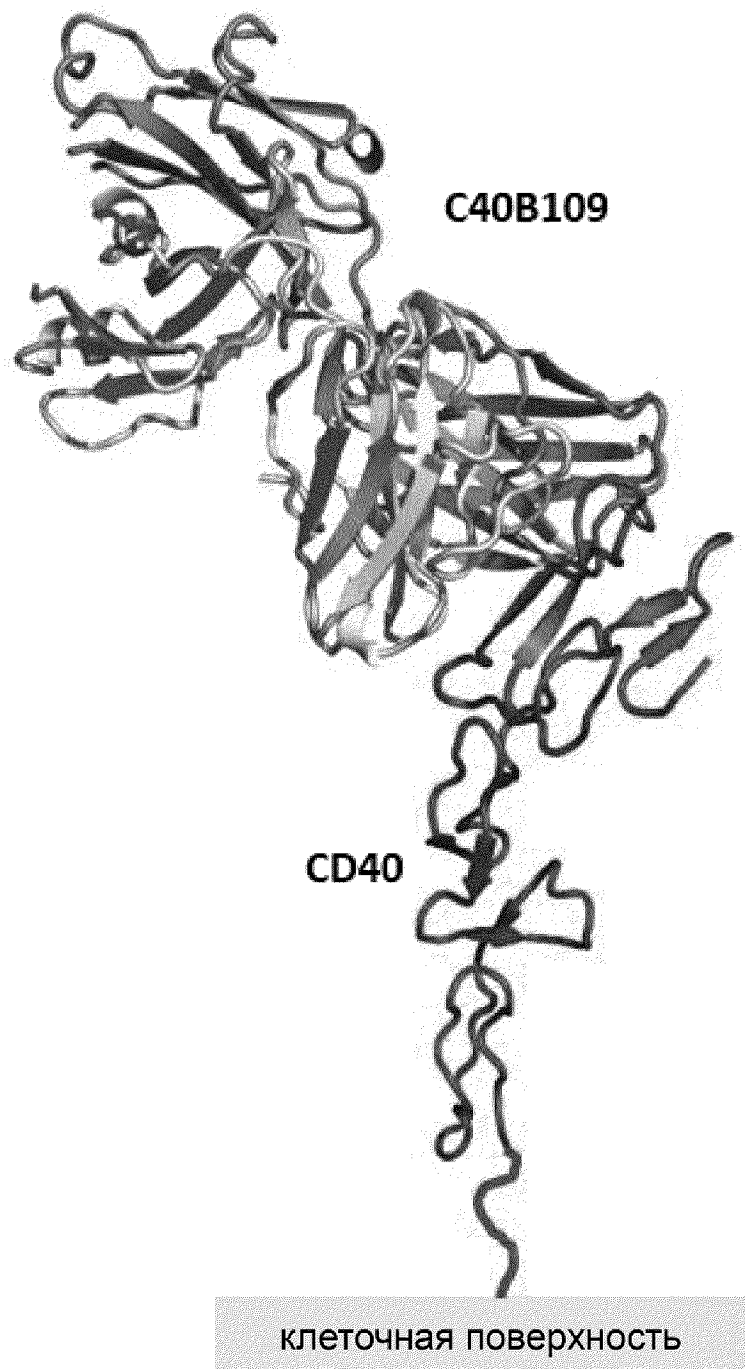
## ФИГ. 3

|          |                                 |    |
|----------|---------------------------------|----|
|          | 1                               | 30 |
| C40H43   | QLQLQESGPGLVKPSEILSLTCTVSGGSIS  |    |
| IGHV4-39 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIS  |    |
|          | *****                           |    |
|          | 31                              | 60 |
| C40H43   | SSSYWGWIRQPPGKGLEWIGNIYYRGDTY   |    |
| IGHV4-39 | SSSYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTY   |    |
|          | *****.*** *.**                  |    |
|          | 61                              | 90 |
| C40H43   | YSPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLNSVTAAD |    |
| IGHV4-39 | YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD |    |
|          | *.*****.*****                   |    |
|          | 91                              | 98 |
| C40H43   | TAVYYCAK                        |    |
| IGHV4-39 | TAVYYCAR                        |    |
|          | *****:                          |    |

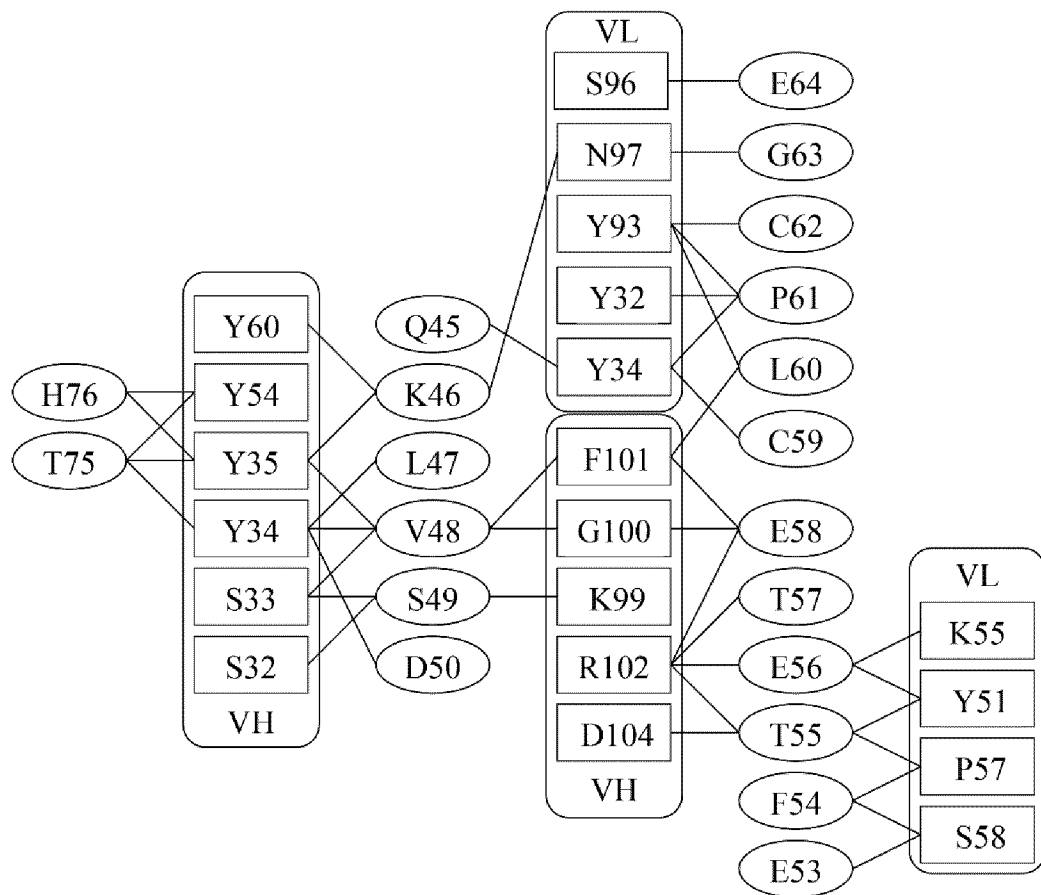
## ФИГ. 4

|         |                                |    |
|---------|--------------------------------|----|
|         | 1                              | 30 |
| C40L64  | SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDK |    |
| IGLV3-1 | SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDK |    |
|         | *****                          |    |
|         | 31                             | 60 |
| C40L64  | YVCWYQQKPGQSPVVIYQDSKRPSGIPER  |    |
| IGLV3-1 | YACWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPER |    |
|         | *.******:*****                 |    |
|         | 61                             | 90 |
| C40L64  | FSGSNSGNTATLTISGTQAMDEAYYYCQAW |    |
| IGLV3-1 | FSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAW |    |
|         | ***** *****                    |    |
|         | 91                             | 94 |
| C40L64  | VSST                           |    |
| IGLV3-1 | DSST                           |    |
|         | ***                            |    |

ФИГ. 5

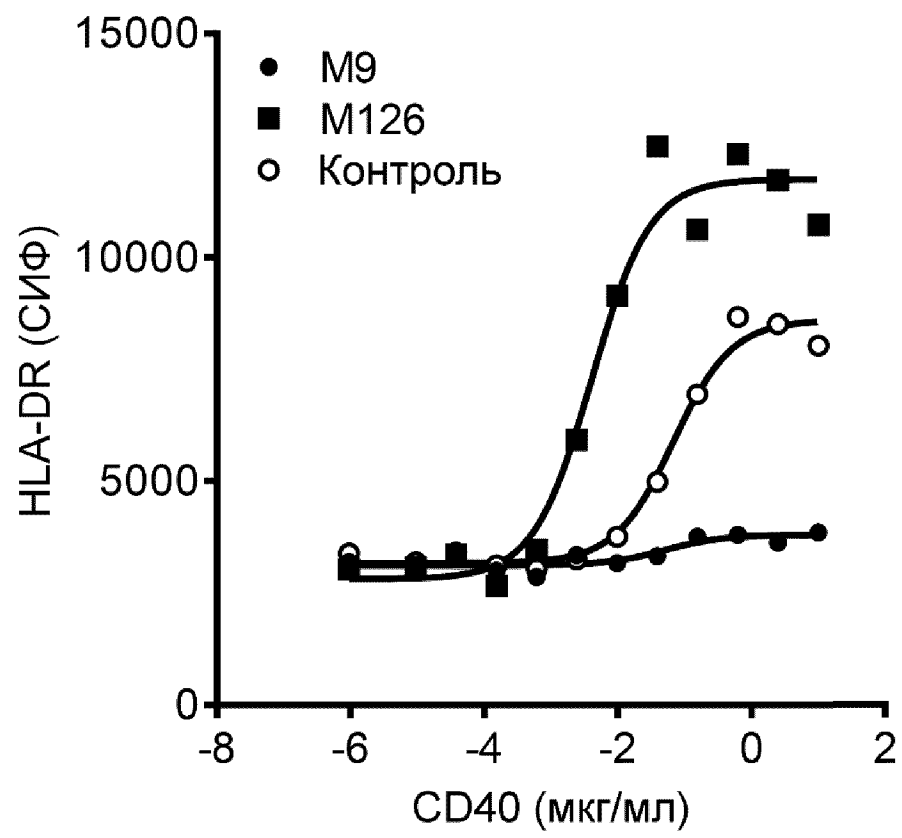


ФИГ. 6

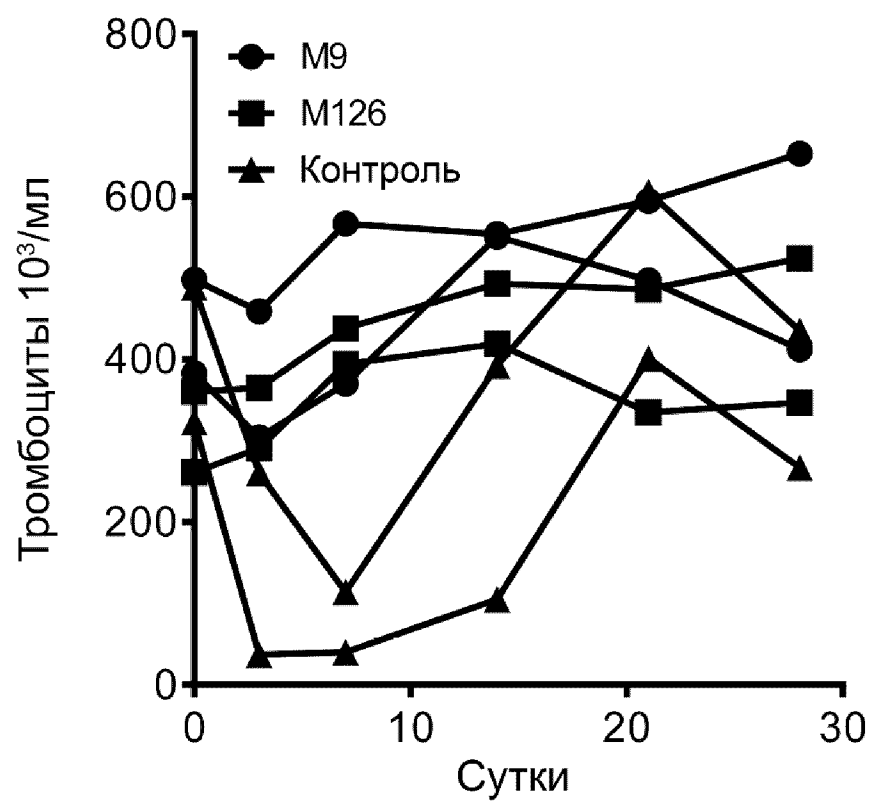




ФИГ. 7



ФИГ. 8



ФИГ. 9

